Ueber die

Condensationsprodukte von Metaamidophenol und Acetessigäther.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doctorwürde

einer

hohen naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Eberhard-Karls-Universität zu Tübingen

vorgelegt von

Otto Schwarz

aus Stuttgart.

ACAD. [illegible] BAT. [illegible]

STRASSBURG i. E.
Buchdruckerei C. & J. Gœller, Magdalenengasse 20.
1899.

Von der Fakultät angenommen am 21. Juni 1899.

Vorliegende Arbeit wurde im chemischen Institut der Universität Tübingen unter der Leitung des Herrn Professor Dr. Freiherrn H. v. Pechmann ausgeführt.

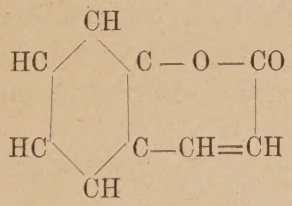
Es ist mir eine angenehme Pflicht, auch an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Freiherrn v. Pechmann, meinen besten Dank auszusprechen für das Interesse und die Unterstützung, die er mir bei der Ausführung dieser Arbeit hat zu Teil werden lassen.

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet.

Einleitung.

Bereits im Jahre 1868 gelang es Perkin [1]), das *Cumarin*, das riechende Prinzip des Waldmeisters und der Tonkabohne, synthetisch zu gewinnen, indem er Salicylaldehyd und Essigsäureanhydrid in Gegenwart von Natriumacetat auf einander einwirken liess. Es condensiert sich hierbei die Essigsäure unter Wasseraustritt mit der Aldehydgruppe, unter Bildung der o-Oxyzimmtsäure. Zu gleicher Zeit tritt innere Anhydridbildung ein und es entsteht das *Lacton der o-Oxyzimmtsäure*



als welches Fittig [2]) im Jahre 1869 das Cumarin characterisierte.

Weiteres Interesse gewann diese Entdeckung als man erkannte, dass eine ganze Reihe anderer im Pflanzenreich teils frei, teils in Form ihrer Glykoside vorkommende Stoffe direkte Abkömmlinge des Cumarins sind. So sind das Umbelliferon, Daphnetin, Aesculetin, Fraxetin, als Oxycumarine zu betrachten.

[1]) Ann. 147, 229. Ann. 150, 81. Ber. 8, 1599.

[2]) Ann. 153, 358.

Die Zahl der Cumarinabkömmlinge wurde noch vermehrt durch zwei wichtige Cumarinsynthesen von v. Pechmann's. Dieser Forscher stellte fest, dass sich Phenole ganz allgemein mit Aepfelsäure durch Erwärmen mit concentrierter Schwefelsäure zu Cumarinen condensieren lassen und erhielt derselbe auf diese Weise das Cumarin und verschiedene Oxycumarine. Die Aepfelsäure reagiert in diesem Falle als Halbaldehyd der Malonsäure, indem durch die concentrierte Schwefelsäure zuerst Ameisensäure abgespalten wird.

$$C_6H_5OH + \begin{matrix} CH(OH)—COOH \\ | \\ CH_2—COOH \end{matrix} =$$

$$HCOOH + 2\,H_2O + C_6H_4 \begin{matrix} —O—CO \\ | \\ —CH=CH. \end{matrix}$$

Bereits ein Jahr vor Auffindung dieser Synthese war es v. Pechmann und Duisberg[1]) gelungen, durch Condensation von Acetessigestern mit Phenolen in der Seitenkette substituierte Cumarine zu erhalten nach der Gleichung:

$$C_6H_5OH + CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5 =$$

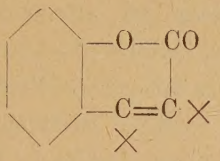
$$C_6H_4 \begin{matrix} —O—CO \\ | \\ —C=CH \\ | \\ CH_3 \end{matrix} + H_2O + C_2H_6O.$$

Es hat sich gezeigt, dass hiebei die Metadioxybenzole mit besonderer Leichtigkeit reagieren, während andere Phenole und Acetessigäther wenig oder gar nicht zusammentreten.

Vergleicht man die sämmtlichen, nach den verschiedenen Methoden gewonnenen Cumarine, so findet man, dass alle ganz analoge chemische Eigenschaften

[1]) Ber. 16, 2119.

besitzen. Es lässt sich dies ohne Weiteres erwarten, da dieselben alle die Cumaringruppe



enthalten.

Es lag nun der Wunsch nahe, zu erfahren, wie sich Amidophenole bei der Condensation mit Acetessigäther oder Aepfelsäure verhalten, und hat diese Untersuchungen auf Veranlassung v. Pechmann's Schaal [1]) angefangen. Derselbe verwendete wegen der leichteren Zugänglichkeit Acetessigäther, als Phenole das Dimethyl- und Diaethyl-m-amidophenol, da sich zeigte, dass auch hier nur die in Metastellung substituierten Phenole reagieren, andererseits durch Untersuchungen von Knorr [2]) und Conrad und Limpach [3]) bekannt war, dass die freie Amidogruppe mit Leichtigkeit, — schon beim Zusammenstehen bei gewöhnlicher Temperatur — mit Acetessigäther reagiert.

Schon bei der Condensation zeigte sich eine Verschiedenheit. Die Amidophenole lassen sich nicht vermittelst conc. Schwefelsäure condensieren, wohl aber gelingt dies durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischer Chlorzinklösung.

Auf diese Weise erhielt Schaal den übrigen Cumarinen ganz analog zusammengesetzte Körper, die jedoch zum Unterschied von diesen leicht löslich sind in Säuren unter Salzbildung, unlöslich dagegen in kalten Aetzalkalien und kohlensauren Alkalien. Es

[1]) Schaal. Inaug.-Dissert. „Ueber basische Cumarine", Tübingen 1898.

[2]) Ann. 236, 69.

[3]) Ber. 20, 945

wurde deshalb dieser Körperklasse der Collectivname „basische Cumarine“ gegeben.

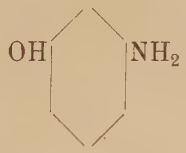
Nach Feststellung der allgemeinen Eigenschaften dieser Körperklasse, wollte Schaal diese Cumarinderivate als Derivate der o-Oxy-Zimmtsäure charakterisieren, sodann die relative Stellung der NH_2-Gruppe zur Seitenkette feststellen, beides ist ihm nicht gelungen. Der Lactonring in den basischen Cumarinen ist nämlich im Gegensatz zu der leichten Aufspaltbarkeit der übrigen Cumarine derart fest, dass es nicht einmal durch mehrstündiges Kochen mit 50 %iger Kalilauge gelang, die Cumarine in die entsprechenden Derivate der o-Oxy-Zimmtsäure, die sog. o-Cumarsäuren überzuführen. Dieselben gehen wohl in Lösung, beim Ansäuren, selbst bei vorsichtigem Ausfällen mit CO_2 unter Abkühlung fällt immer das unveränderte Cumarin wieder aus. Es gelingt also beim Erhitzen mit Alkalien nur, die basische Cumarine in die cumarinsauren Salze überzuführen, weiter jedoch nicht. Schaal musste sich daher darauf beschränken, durch Darstellung mehrerer, für die Cumarine im Allgemeinen besonders charakteristischen Derivate, z. B. die entsprechende Cumarilsäure und Cumaron, die von ihm dargestellten basischen Cumarine als Cumarinderivate zu charakterisieren.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es nun, hier weiter zu bauen, indem anstatt der tertiären Basen, die freie Base, das Metaamidophenol als zu condensierendes Mittel verwendet wurde.

Da aber das Amidophenol zu gleicher Zeit Phenol und Anilin ist, war zu erwarten, dass auch die Amidogruppe mit Acetessigäther reagiert, was auch thatsächlich der Fall ist.

Theoretischer Teil.

Das Metaamidophenol



enthält eine OH-Gruppe und eine freie NH_2-Gruppe am Benzolkern, kann deshalb auch als Metoxyanilin bezeichnet werden. Da nun frühere Untersuchungen (cfr. Einleitung) erwiesen haben, dass sowohl die Phenolgruppe als auch die Amidogruppe mit Acetessigäther reagieren können, kann man die Reaktionen, welche bei der Condensation von Metaamidophenol mit Acetessigäther zu erwarten waren, in drei Gruppen teilen:

1. in welchen die Phenolgruppe,
2. in welchen die Amidogruppe.
3. in welchen sowohl die Phenol- als auch die Amidogruppe an der Reaktion teilnehmen.

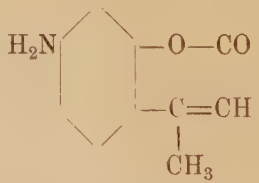
Als Condensationsmittel wurde alkoholische Chlorzinklösung verwendet, nachdem sich herausgestellt hatte, dass Stehenlassen mit conc. Schwefelsäure zu keiner Condensation führte. Lässt man mit genau berechneten

2 Mol. conc. Schwefelsäure stehen, so erhält man etwas Condensationsprodukt, jedoch ist die Ausbeute derart, dass sich diese Methode nicht verwenden lässt.

I.

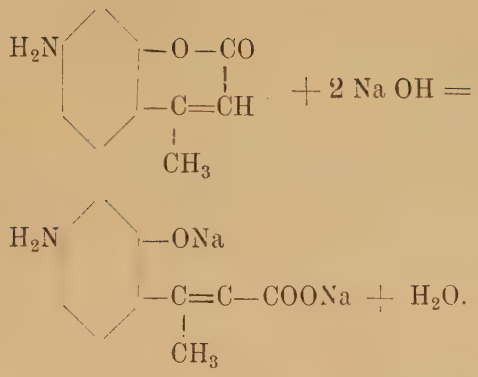
Reaktion von Metaamidophenol mit Acetessigäther. Amidophenol als Phenol.

Aus der Reaktionsmasse von der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung lässt sich neben anderen ein Körper isolieren, welcher alle charakteristischen Eigenschaften der basischen Cumarine besitzt und als *p-Amido-β-methylcumarin*



aufzufassen ist. Derselbe ist leicht löslich in Mineralsäuren unter Salzbildung, unlöslich in Essigsäure, sowie in kohlensauren und kaustischen Alkalien. In organischen Lösungsmitteln gelöst, verleiht er diesen schöne blaue Fluoreszenz.

Mit kaustischen Alkalien erhitzt, geht derselbe in Lösung unter Sprengung des Cumarinringes und Bildung der *cumarinsauren Salze.*



Aus dieser Lösung wird beim Ansäuern mit Essigsäure, sowie durch Einleiten von Kohlendioxyd in die Lösung, der ursprüngliche Körper wieder ausgefällt, indem spontan wieder Ringbildung eintritt.

Im Gegensatz zu den gewöhnlichen Cumarinen, welche durch längeres Kochen mit Alkalien in Salze der in freiem Zustande beständigen *o-Cumarsäure* übergehen, lässt sich das durch Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther erhaltene Cumarin nicht in das *o-cumarsaure Salz* überführen. Selbst nach 10stündigem Kochen mit 50 %iger Kalilauge, fiel beim Ansäuern mit Essigsäure das unveränderte Cumarin wieder aus. Auch Kohlendioxyd in obige Lösung unter Eiskühlung eingeleitet, fällte die ursprüngliche Snbstanz wieder aus.

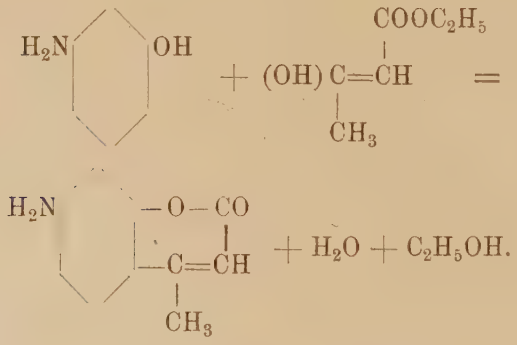
Es verhält sich demnach das durch Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther gewonnene Cumarin ganz analog, wie die von Schaal dargestellten basischen Cumarine.

Es sollte nun in dem erhaltenen Cumarin die relative Stellung der Amidogruppe zur C-Seitenkette ermittelt werden, hierauf der Zusammenhang des neuen Cumarins mit den bis jetzt bekannten basischen Cuma-

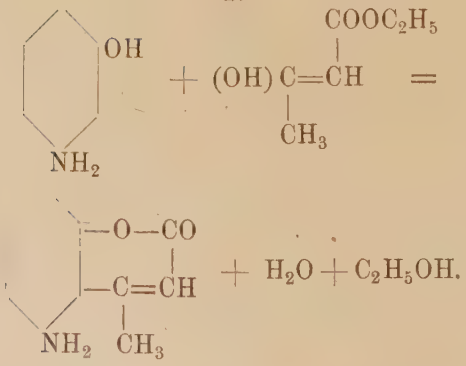
rinen, hauptsächlich dem von Schaal des Näheren untersuchten Dimethylamido-β-methylcumarin festgestellt werden.

Der Vorgang bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther zu einem Cumarin kann sich je nach der Stelle, an welcher der Acetessigäther in den Benzolring eingreift, in zweierlei Weise abspielen:

1.



2.



Für die Condensation von Resorcin und Acetessigäther trifft die erstere Gleichung zu, was am β-Methylumbelliferon, dem Condensationprodukt von Resorcin und Acetessigäther durch Abbau festgestellt wurde [1]).

[1]) Ber. 16, 2119. Ber. 17, 2129.

Es wurde deshalb danach getrachtet, von dem Amido-β-methylcumarin zu dem β-Methylumbelliferon, bezw. dem Homologen desselben zu gelangen, durch Ersetzen der NH_2-Gruppe durch eine OH-Gruppe.

Das Amido-β-methylcumarin lässt sich, in schwefelsaurer Lösung mit der berechneten Menge Natriumnitrit versetzt, leicht in die entsprechende Diazoverbindung überführen, welche mit Resorcin und β-Naphtol einen schön roten Farbstoff liefert.

Erhitzt man die schwefelsaure Lösung der Diazoverbindung auf dem Wasserbade solange als Gasentwicklung auftritt, so scheiden sich schon beim Erkalten Krystalle von β-Methylumbelliferon aus, welche in ihrem ganzen chemischen Verhalten, sowie durch den Schmelzpunkt und die Analyse als solche erkannt wurden.

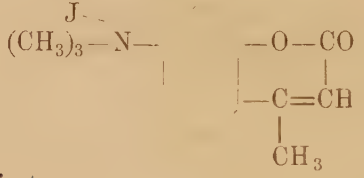
Es ist also dadurch nachgewiesen, dass auch bei den basischen Cumarinen, der Mechanismus des Entstehens derselben ist, wie bei den übrigen Cumarinen, die Seitenkette in die Parestellung zum zweiten Substituenten eingreift.

Zu gleicher Zeit bildet sich beim Umkochen der Diazoverbindung neben dem β-Methylumbelliferon ein schön rotgefärbter Körper, welcher sich in conc. Schwefelsäure mit schön violettroter Farbe löst und anzusehen ist als Condensationsprodukt der Diazoverbindung mit frischgebildetem β-Methylumbelliferon.

Um den Zusammenhang mit dem von Schaal aus Dimethyl-m-amidophenol und Acetessigäther gewonnenen Dimethylamido-β-methylcumarin festzustellen, wurde versucht, das Amido-β-methylcumarin zu methylieren, indem dasselbe in methylalkoholischer Lösung mit etwas

mehr als 2 Mol. Jodmethyl einige Stunden am Rückflusskühler erhitzt wurde. Es wurde jedoch hierbei das Amidocumarin nicht angegriffen.

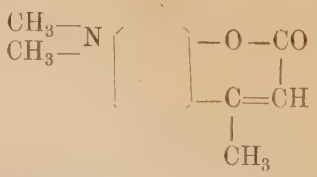
Erhitzt man dagegen Amidocumarin in methylalkoholischer Lösung mit etwas mehr als 2 Mol. Jodmethyl 10 Stunden im eingeschmolzenen Rohr auf dem Wasserbad, so entsteht nur in ganz geringen Mengen das gewünschte Dimethylamido-β-methylcumarin, während schon beim Erkalten in sehr guter Ausbeute das Jodid des β-*Methylcumarintrimethylammoniumhydroxyd*



auskrystallisierte.

Kocht man das Jodid mit feuchtem Silberoxyd, so erhält man ein Filtrat, welches eingedickt einen farblosen, mit H_2O leicht mischbaren Syrup bildet, welcher stark alkalische Reaktion und ausserordentlich bitteren Geschmack besitzt und mit Platinchlorid ein schön krystallisierendes Doppelsalz bildet; die freie Base.

Erhitzt man das Jodid der Ammoniumbase über seinen bei 184° liegenden Schmelzpunkt, so wird Jodmethyl abgespalten unter Bildung des *Dimethylamido-β-methylcumarin*

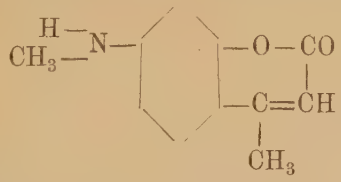


ein Körper, welcher sämmtliche Eigenschaften besitzt, wie der durch Condensation von Dimethyl-m-amidophenol und Acetessigäther gewonnene. Umgekehrt gelang es, diesen Körper durch Erhitzen mit 1 Mol. Jodmethyl

in methylalkoholischer Lösung im eingeschmolzenen Rohr in die Ammoniumbase bezw. deren Jodid überzuführen.

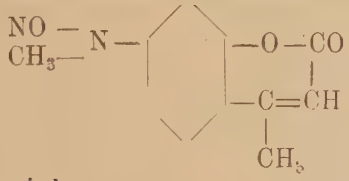
Es ist hiedurch der Beweis geliefert, dass das von Schaal dargestellte Dimethylamido-β-methylcumarin in direktem Zusammenhang mit dem neuen Körper, dem Para-amido-β-methylcumarin, also auch in jenem Körper die basische Gruppe in Parastellung zur C—Seitenkette steht.

Zur Vervollständigung der Reihe wurde die Darstellung des *Monomethylamido-β-methylcumarin*



versucht, welche jedoch nicht durch direkte Methylierung mit genau berechneten 1 Mol. Jodmethyl nach obiger Methode gelang. Es entsteht hiebei merkwürdigerweise aus der einen Hälfte des angewandten Amidocumarins Dimethylamido-β-methylcumarin, während die andere Hälfte unangegriffen bleibt.

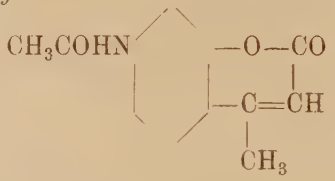
Es gelang jedoch durch Condensation von Monomethyl-m-amidophenol und Acetessigäther mittelst Clorzink diesen Körper zu erhalten, welcher alle charakteristischen Eigenschaften der basischen Cumarine besitzt und als secundäre Base in schwefelsaurer Lösung mit Natriumnitrit versetzt in die entsprechende Nitrosoverbindung das *Nitrosomonomethylamido-β-methylcumarin*



übergeführt wird.

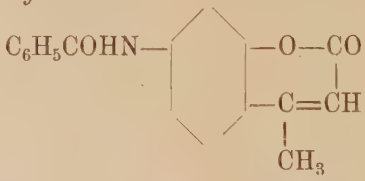
Nicht gelang es jedoch das entsprechende Acetylprodukt zu gewinnen. Selbst mehrstündiges Kochen mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat hatte keinerlei Erfolg.

Zur weiteren Charakterisierung des p-Amido-β methylcumarins wurde dessen Acetyl- und Benzoylverbindung dargestellt. Die Acetylverbindung, das *Acetyl-p-amido-β-methylcumarin*



entsteht ausserordentlich leicht durch einfaches Erwärmen des Amidocumarins mit Essigsäureanhydrid auf dem Wasserbade. Die Verbindung stellt einen in Säuren und Alkalien unlöslichen Körper dar, welcher beim Erwärmen mit Aetzalkalien verseift wird.

Zur Darstellung der Benzoylverbindung, dem *Benzoyl-p-amido-β-methylcumarin*



kann die Methode von Schotten-Baumann nicht verwendet werden, da sich das Amidocumarin nur unter Bildung des cumarinsauren Salzes in Natronlauge löst, dieses aber in anderer Weise als das Cumarin mit Benzoylchlorid reagiert.

Es wurde deshalb die Methode von Claisen [1]) verwendet, indem man das Amido-β-methylcumarin in

[1]) Ann. 291, 63.

Chloroform löst (in Aether ist es unlöslich), hierzu frisch geglüthes Natriumcarbonat und 1 Mol. Benzoylchlorid tropfenweise zugiebt und auf dem Wasserbad einige Zeit erwärmt. Hierbei entsteht die Verbindung als ein in Säuren und Alkalien unlöslicher Körper, der durch Erwärmen mit Aetzalkalien in analoger Weise wie die Acetylverbindung verseift wird.

Es dürfte nun durch vorliegende Untersuchungen dargethan sein, dass bei den basischen Cumarinen die Amidogruppe den chemischen Charakter dieser Verbindungen bedingt, indem dieselbe in ganz analoger Weise, wie in den Aminen reagiert, nur in etwas schwächeren Grade. Andererseits, dass die Bildung und Zusammensetzung ganz analog ist mit den übrigen Cumarinen, nur dass hier die Lactonbindung in der Cumaringruppe durch das Eintreten der Amidogruppe in den Kern eine viel festere ist, so dass ein Aufspalten zu den o-Cumarsäuren nicht möglich ist.

II.

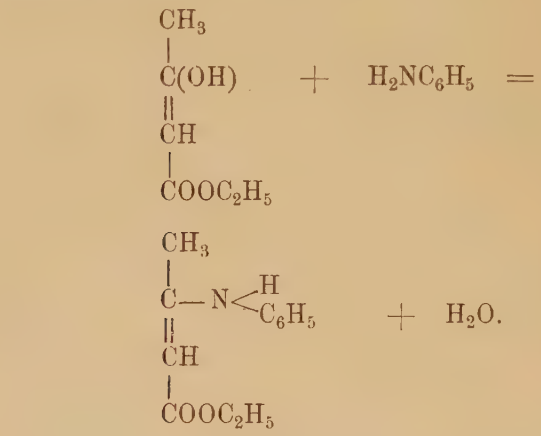
Reaktionen von Metaamidophenol mit Acetessigäther, Amidophenol als Anilin.

Durch die Arbeiten von Knorr [1]) u. Conrad und Limpach [2]) wurde festgestellt, dass Aniline mit Acetessigäther in zweierlei Weise reagieren können:

[1]) Ann. 236, 75.

[2]) Ber. 20, 944.

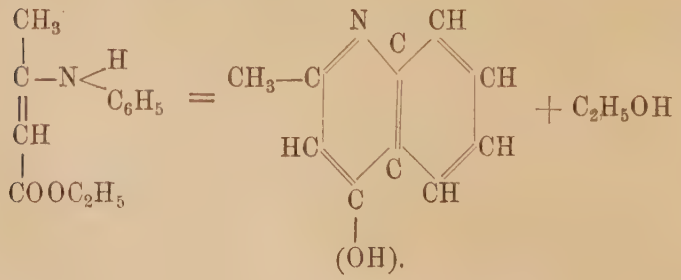
1) Bei gewöhnlicher oder 100 ° nicht übersteigender Temperatur unter Bildung von β-*Phenylamidocrotonsäureestern* nach der Formel:



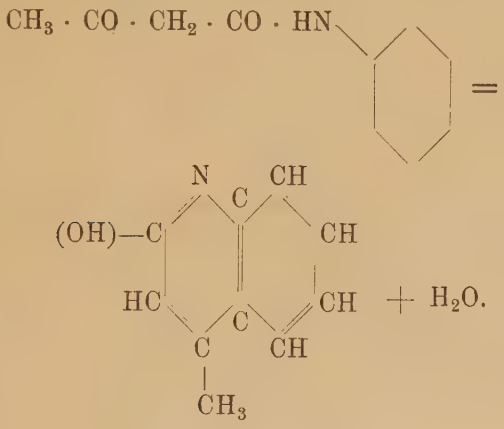
2) Bei der Temperatur von 150 ° und im eingeschmolzenen Rohr oder Autoklaven unter Bildung des *Anilid's der Acetessigsäure* nach der Formel:

$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot COOC_2H_5 + C_6H_5NH_2 =$$
$$CH_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot CO \cdot HN \cdot C_6H_5 + C_2H_5OH.$$

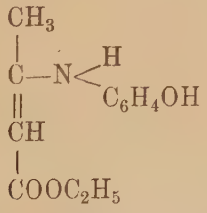
Von diesen beiden Produkten lässt sich das erstere, der β-Phenylamidocrotonsäureester, durch condensierende Mittel nicht weiter condensieren. Wohl aber gelingt es, durch rasches Erhitzen des Esters auf 240 ° denselben unter Ringbildung in das 4-Oxychinaldin überzuführen nach der Formel:



Das zweite Produkt, das Anilid der Acetessigsäure lässt sich durch condensierende Mittel leicht weiter condensieren, und zwar entsteht hiedurch 4-Methylcarbostyril nach der Formel:

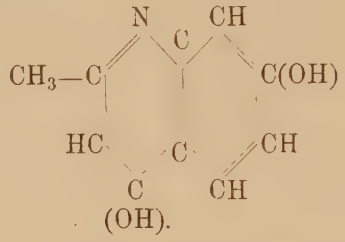


Direkte Versuche ergaben, dass sich das Metaamidophenol als Metoxyanilin in diesen Reaktionen vollständig analog dem Anilin verhält. Lässt man molekulare Mengen von Metaamidophenol und Acetessigäther bei gewöhnlicher Temperatur, besser auf dem Wasserbad aufeinander einwirken, so tritt Wasser aus unter Bildung von β-*Metoxyphenylamidocrotonsäureester*



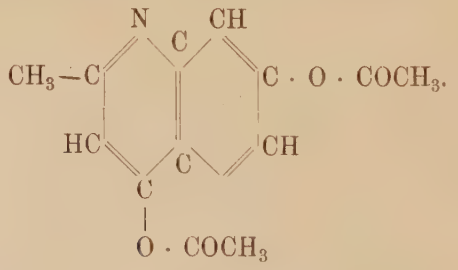
ein Körper, welcher ähnlich wie der β-Phenylamidocrotonsäureester ein dickflüssiges braunes Oel darstellt.

Erhitzt man den vollständig getrockneten Ester rasch und nur einige Minuten auf 240°, so wird Alkohol abgespalten und es entsteht unter Ringbildung das 4-7-*Dioxychinaldin*



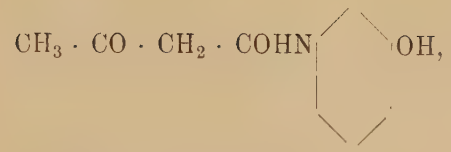
Dasselbe ist durch seine Hydroxylgruppen leicht löslich in Aetzalkalien. Als Chinolinderivat bildet es mit Säuren Salze, welche jedoch nicht sehr beständig sind und deren Lösungen bei starkem Verdünnen dissocieren.

Behandelt man das Dioxychinaldin mit Essigsäureanhydrid, so werden beide Hydroxylgruppen acetyliert unter Bildung des 4-7-*Diacetyloxychinaldin.*

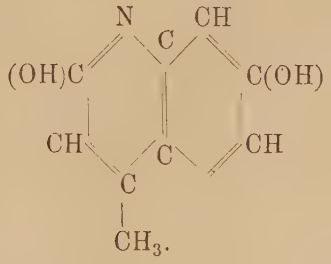


Diese Verbindung geht in Aetzalkalien allmählich in Lösung unter Verseifung und Rückwärtsbildung des Dioxychinaldins.

Schliesst man dagegen molekulare Mengen von Metaamidophenol und Acetessigäther in eine Röhre ein und erhitzt mehrere Stunden auf 150°, so erhält man, indem Alkohol abgespalten wird, das *Acetyl-acet-metoxyanilid*



einen Körper, welcher in fast allen Lösungsmitteln unlöslich oder schwerlöslich ist, durch conc. Schwefelsäure sowie beim Kochen mit conc. Salzsäure, selbst durch längeres Kochen mit Eisessig, unter Wasserabspaltung und Ringbildung übergeht in 4-*Methyl*-7-*oxy-carbostyril*



Dieser Körper ist ebenfalls, wie das Dioxychinaldin leicht löslich in Aetzalkalien, ebenso in Alkalicarbonaten beim Erwärmen. Mit Säuren bildet derselbe Salze. Diese sind jedoch noch viel unbeständiger, als die Salze des Dioxychinaldins.

Aus der Lösung des Methyl-oxycarbostyrils in Aetzalkalien scheidet sich beim Vorhandensein eines Ueberschusses von Alkali das *Natronsalz* in Form glänzender, weisser Blättchen oder Nädelchen ab; ein Vorgang, welcher in ganz gleicher Weise beim Methylcarbostyril von Knorr[1]) beobachtet wurde.

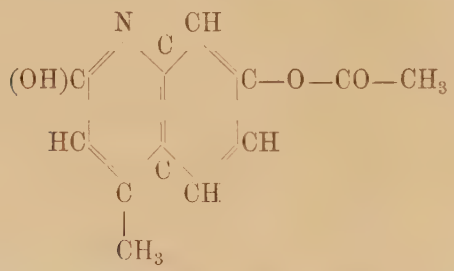
Die Salze erhält man am besten durch Zugabe der betreffenden Säure zu einer conc. alkoholischen Lösung des Methyl-oxy-carbostyrils. Es wurde auf

[1]) Ann. 236, 86.

diese Weise das *salzsaure Salz* (grüngelbe Nadeln), das *schwefelsaure Salz* (gelbweisse Nädelchen), das *Pikrat* (goldgelbe lange Nadeln) dargestellt.

Knorr[1]) hatte bei dem aus Anilin und Acetessigäther gewonnenen Methylcarbostyril gefunden, dass sich die Hydroxylgruppe weder acetylieren noch benzoylieren lässt. Auch bei dem Methyl-oxy-carbostyril wurde die Erfahrung gemacht, dass sich die in α-Stellung zur N-Gruppe stehende Hydroxylgruppe nicht acetylieren noch benzoylieren lässt, so dass nur ein Monoacetyl- sowie Monobenzoylprodukt erhalten wurde.

Das Acetylprodukt, das 4-*Methyl*-7-*acetyloxycarbostyril*

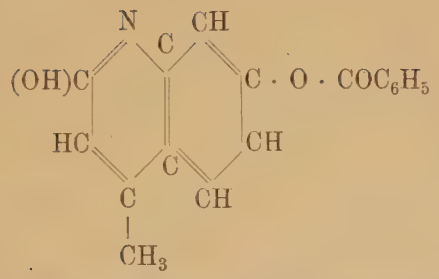


wurde erhalten durch längeres Erwärmen des Carbostyrils mit Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat und stellt einen in schönen, langen, weissen Nadeln krystallisierenden Körper dar, welcher sich in Natronlauge allmählich löst, wobei zu gleicher Zeit Verseifung eintritt.

Auch bei Fernhalten aller verseifenden Substanzen und Entfernen des überschüssigen Essigsäureanhydrid durch mehrmaliges Eindampfen mit Methylalkohol auf dem Wasserbad war ein Diacetylprodukt nicht zu erhalten.

Das Benzoylprodukt, das 4-*Methyl*-7-*benzoyloxycarbostyril*

[1]) Ann. 236, 86.



wurde nach der Methode von Schotten-Baumann gewonnen, indem das Carbostyril in Natronlauge gelöst und hierzu Benzoylchlorid gegeben wurde.

Es wurde auch versucht, durch Abänderung dieser Methode, indem statt Natronlauge Pyridin verwandt wurde, um eine Verseifung auszuschliessen, zu einem Dibenzoylprodukt zu gelangen, aber auch hier ohne jeden Erfolg.

Der erhaltene Körper, das Monobenzoylprodukt, löst sich langsam in Natronlauge, wobei gleichzeitig Verseifung eintritt.

Wird nun Amidophenol und Acetessigäther mit alkoholischer Chlorzinklösung gekocht, wie dies bei der Condensation der Fall ist, so war bei der 100° nicht übersteigenden Temperatur zu erwarten, dass sich neben dem Amido-β-methylcumarin der β-Metoxyphenylamidocrotonsäureester bilden würde, welcher sich dann durch condensierende Mittel, wie Knorr u. Conrad und Limpach gefunden, nicht weiter condensieren lässt.

Der Crotonsäureester lässt sich nun aus der Reaktionsmasse als solcher nicht isolieren, da er gegen verseifende Mittel, wie Säuren und Alkalien, sehr unbeständig ist und in seine Componenten gespalten wird.

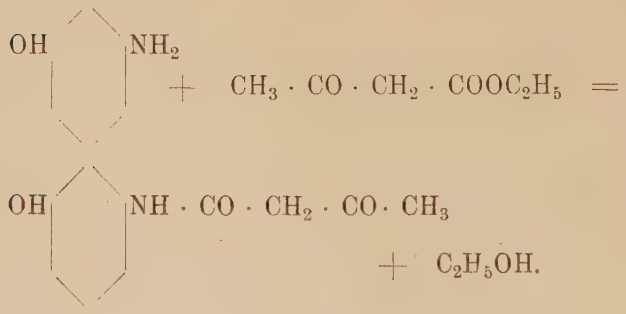
Wohl aber lässt sich aus der Reaktionsmasse bei der Condensation ein Körper isolieren, welcher alle

charakteristischen Eigenschaften des 4-*Methyl*-7-*oxy-carbostyril* besitzt und auch durch seine Derivate wie die verschiedenen Salze, sowie durch das Acetyl- und Benzoylprodukt, als diese Verbindung charakterisiert wurde.

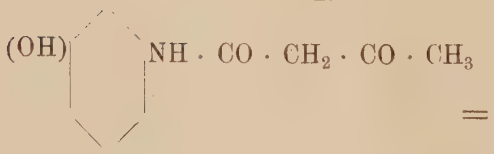
Condensiert man in saurer Lösung, indem man ein Molekül alkoholische Salzsäure zusetzt, so bildet dieser Körper das hauptsächlichste Reaktionsprodukt und erhält man hierbei 80 % des angewandeten Amidophenols an Ausbeute.

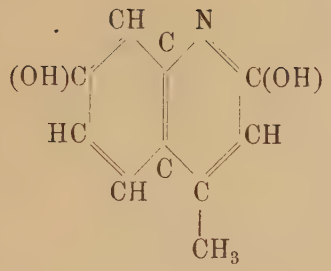
Die Bildung des 4-Methyl-7-oxycarbostyrils bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung lässt sich ganz analog erklären, wie dieser Körper nach der Knorr'schen Methode gewonnen wird, dass zuerst das Anilid gebildet wird, welches dann sofort zu dem Carbostyril weiter condensiert wird nach der Formel:

1.



2.



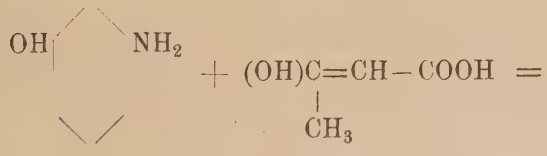


$+ \quad H_2O.$

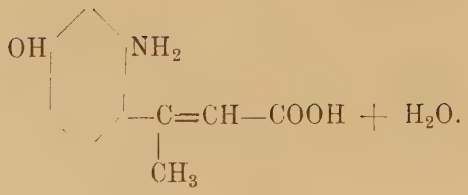
Hiegegen lässt sich aber einwenden, dass sich, wie der direkte Versuch ergeben hat, das Anilid nur unter Druck und bei 150° Temperatur bildet, auch dass sehr dagegen spricht, dass die Reaktion bei Zugabe von alkoholischer Salzsäure besser vor sich geht, wobei also die in Reaktion tretenden Amidogruppe durch Chlorwasserstoff neutralisiert ist.

Es scheint deshalb der chemische Vorgang der Bildung von Methyl-oxy-carbostyril bei der Condensation von Amidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung in ganz analoger Weise vor sich zu gehen, wie die Bildung der Cumarine, dass sich zuerst unter Wasseraustritt der Acetessigäther anlagert unter Bildung der p-Oxy-o-amido-β-methylzimmtsäure, welche, wie Baeyer und Jackson[1]) an der Amidozimmtsäure bewiesen hat, sofort in das entsprechende Carbostyril übergeht, wobei also der Vorgang folgendermassen zu formulieren wäre:

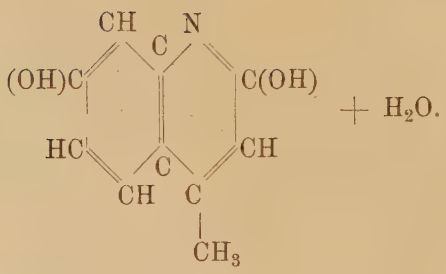
1.



[1]) Ber. 13, 115.

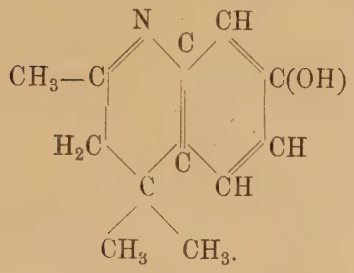


2.



Neben dem p-Amido-β-methylcumarin und dem 4-Methyl-7-oxycarbostyril findet sich in der Reaktionsmasse von der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung ein dritter Körper, welcher unter Salzbildung in Säuren leicht löslich ist, ebenso leicht sich in Aetzalkalien löst, während er in Wasser unlöslich ist. Diese Verbindung wurde erkannt als:

4-Dimethyl 7-oxy-dihydrochinaldin



Die Entstehung dieser Verbindung ist folgendermassen zu erklären:

Es bildet sich, wie auch vorauszusehen war, in der Condensationsmasse zuerst aus dem Metaamidophenol und Acetessigäther der β-Metoxyphenylamidocrotonsäureester, welcher als solcher, wie Knorr[1]) und Conrad und Limpach[2]) gefunden, durch condensierende Mittel nicht weiter condensiert werden kann.

Wohl aber lässt sich, wie vorliegende Untersuchungen ergeben haben, der Crotonsäureester weiter condensieren, wenn er mit einem weiteren Molekül Acetessigäther vermittelst Chlorzink in Reaktion treten kann. Es werden hierbei ein weiteres Mol. H_2O, sowie gleichzeitig beide Carboxylgruppen abgespalten und der Acetessigätherrest wird als Schlussglied zur Ringbildung verwendet. Folgende Gleichungen veranschaulichen diese Vorgänge:

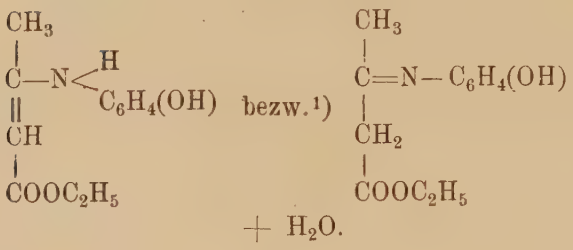
---

[1]) Ann. 236, 75.

[2]) Ber. 20, 945.

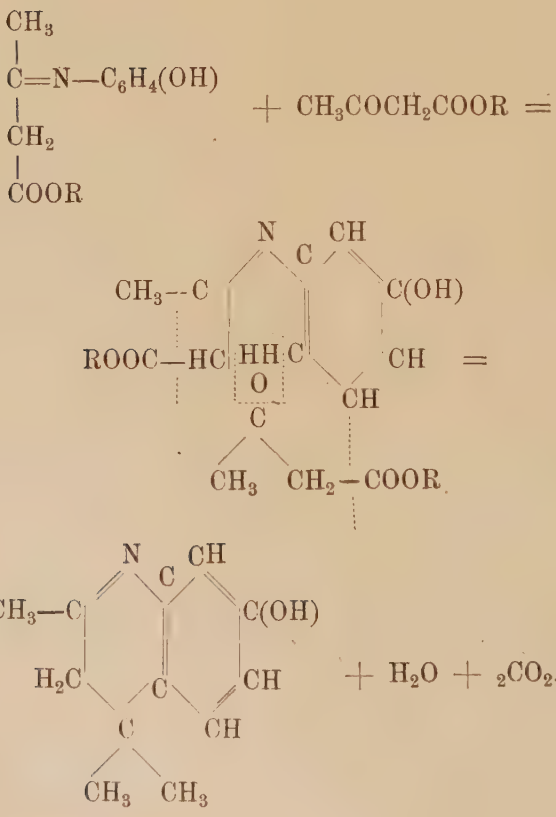
1.

$$C_6H_4(OH)NH_2 + CH_3COCH_2COOC_2H_5 =$$



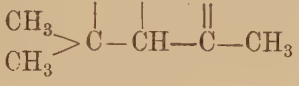
$$+ H_2O.$$

2.

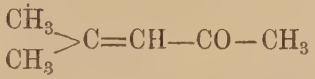


[1]) Ber. 20, 944 und 945.

Um die Richtigkeit dieser Formel für den erhaltenen Körper zu beweisen, lag die Ueberlegung nahe, dass der sich an das Amidophenol anlagernde Rest

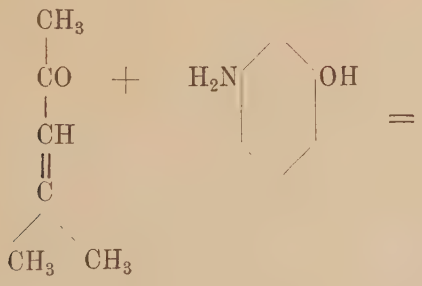


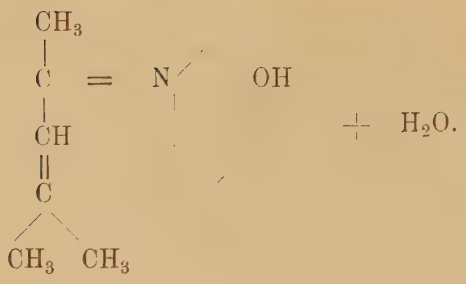
vollständig dem Mesityloxyd



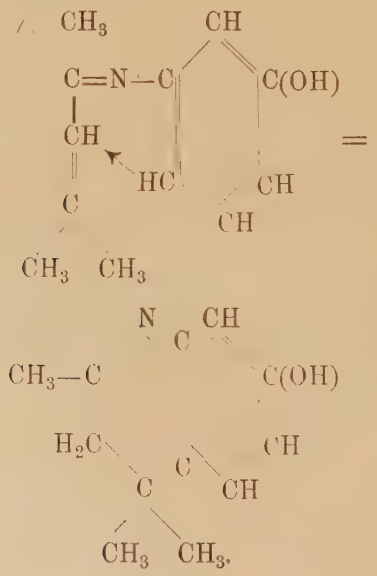
entspricht und dass es vielleicht möglich wäre, mit Hilfe dieser Verbindung zu demselben Körper, wie den bei der Condensation erhaltenen, zu gelangen.

Es liegen nun allerdings noch keinerlei Arbeiten darüber vor, ob und in welcher Weise Mesityloxyd mit aromatischen Aminen reagiert. Jedoch war von Anfang an wahrscheinlich, dass die Ketongruppe mit der Amidogruppe in Reaktion treten wird, wobei in analoger Weise, wie bei der Condensation von Anilin und Acetessigäther zum β-Phenyl-amidocrotonsäureester, unter Wasseraustritt ein Anlagerungsprodukt entstände, nach der Formel:





In diesem Anlagerungsprodukt sollte dann durch irgend welche (condensierende) Mittel eine Wanderung eines H-Atoms und hierdurch Ringbildung bewirkt werden nach der Formel:



temperatur. Es wird Wasser abgeschieden und es entsteht eine Verbindung, welche gegen heisse Alkalien, sowie heisse Säuren beständig ist und hierdurch nicht mehr in seine Componenten gespalten wird, eine Verbindung also, bei welcher nicht blos eine Anlagerung, sondern auch gleichzeitig Ringschliessung nach obiger Formel stattgefunden haben muss. Es finden demnach beide Reaktionen, Anlagerung und Ringbildung schon hierbei statt und erhält man einen Körper, welcher mit dem bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther erhaltenen Körper vollständig identisch ist.

Da nun die Constitutionsformel für Mesityloxyd vollständig feststeht, ist hierdurch auch die Constitution des aus demselben und Metaamidophenol durch Anlagerung unter Wasseraustritt und Ringbildung entstandenen Körpers bewiesen, dieser deshalb als 4-*Dimethyl*-7-*oxydihydrochinaldin* zu bezeichnen.

Durch die Identität dieses Körpers mit dem bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther erhaltenen, ist auch die Hypothese der Bildung in diesem Falle (Condensation des Crotonsäureesters mit einem weiteren Mol. Acetessigäther) bewiesen, da eine andere Möglichkeit der Bildung dieser Verbindung nicht gedacht werden kann.

Weiter aufgeklärt wurde diese Verbindung noch durch ihr Verhalten zum Acetessigäther, mit welchen sie sich weiter condensieren lässt, wobei Cumarinbildung eintritt. Diese Verbindung wird weiter unten behandelt werden.

Aus den vorstehenden Ausführungen ist nun ersichtlich, dass das Metaamidophenol als Metoxyanilin

bei den bis jetzt bekannten Reaktionen in seinem Verhalten zum Acetessigäther sich ganz analog verhält, wie das Anilin.

Es bildet bei dem Verfahren nach Knorr mit dem Acetyl-acetmetoxyanilid als Zwischenglied das 4-Methyl-7-oxycarbostyril; bei dem Verfahren nach Conrad und Limpach mit dem β-Metoxyphenylamidocrotonsäureester als Zwischenglied das 4-7-Dioxychinaldin.

Ausser diesen Reaktionen wurden durch vorliegende Untersuchungen drei neue, bis jetzt noch nicht gekannte Uebergänge eines aromatischen Amins zu einem Chinolinderivat beobachtet:

1. Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung am besten unter Zugabe von einem Mol. alkohol. Salzsäure, wobei die p-Oxy-o-amido-β-methylzimmtsäure gebildet wird, welche sofort in ihr Lactim des 4-Methyl-7-oxycarbostyril übergeht.

2. Condensation des aus Metaamidophenol und Acetessigäther gebildeten β-Metoxyphenylamidocrotonsäureesters mit einem weiteren Mol. Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung, wobei unter Wasseraustritt und Abspaltung der beiden Carboxylgruppen das 4-Dimethyl-7-oxy-dihydrochinaldin gebildet wird.

3. Condensation von Metaamidophenol und Mesityloxyd durch einfaches Erwärmen auf dem Wasserbade, wobei unter Wasseraustritt und Ringbildung durch Wanderung eines H-Atoms ebenfalls das 4-Dimethyl-7-oxy-dihydrochinaldin gebildet wird.

Ob diese Reaktionen auch auf die übrigen aromatischen Amine anwendbar sind, werden spätere Untersuchungen ergeben. Wahrscheinlich ist dies, da sich ja das Metaamidophenol als Metoxyanilin in den übrigen schon bekannten Reaktionen vollständig analog wie das Anilin und die aromatischen Amine im Allgemeinen verhält.

III.

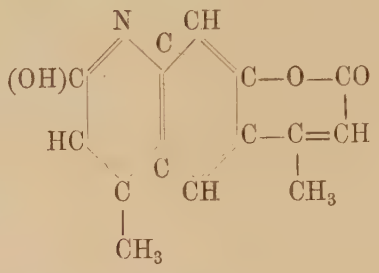
Reaktionen von Metaamidophenol mit Acetessigäther. Amidophenol als Phenol und Anilin zu gleicher Zeit.

Bei den in beiden vorstehenden Abschnitten behandelten Reaktionen tritt im Metaamidophenol das einemal die OH-Gruppe, das anderemal die NH_2-Gruppe mit Acetessigäther in Reaktion. Es ist nun auch die Möglichkeit vorhanden, dass sowohl die OH-Gruppe als auch die NH_2-Gruppe an ein und demselben Molekül mit Acetessigäther in Reaktion tritt.

In den aus Metaamidophenol und Acetessigäther erhaltenen 4-*Methyl*-7-*oxycarbostyril* und 4-7-*Dioxychinaldin* ist die vom Metaamidophenol herrührende OH-Gruppe noch intakt. Es wurde deshalb versucht, durch Kochen dieser Körper und Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung eine Reaktion der

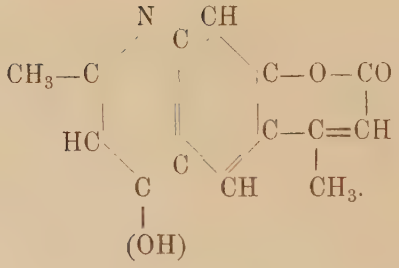
OH-Gruppe mit dem Acetessigäther zu bewerkstelligen, wodurch man zu Körpern gelangen würde von den Formeln:

1.



bezw.

2.



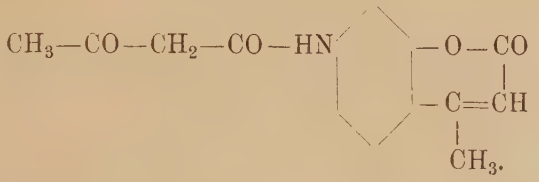
Diese Körper wären zu gleicher Zeit Chinolin- und Cumarinabkömmlinge und könnten deshalb als Chinocumarine bezeichnet werden.

Eine derartige Condensation war jedoch nicht zu erreichen. Auch andere Condensationsmethoden führten zu keinem Ziel.

Es wurde nun versucht vom *p-Amido-β-methylcumarin*, in welchem die NH_2-Gruppe des Metaamidophenols noch intakt ist, ausgehend, zu diesen Körpern zu gelangen, indem die Condensationsmethoden von

Knorr bezw. Conrad und Limpach angewendet wurden (cfr. oben II. Abschnitt).

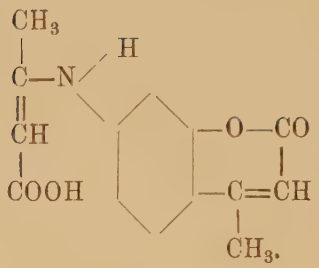
Schliesst man nach Knorr molekulare Mengen von p-Amido-β-methylcumarin und Acetessigäther in eine Röhre ein und erhitzt mehrere Stunden auf die Temperatur von 150 ° bis 180 °, so erhält man unter Abspaltung von Alkohol das β-*Methylcumarin-p-acetyl-acetamid.*



Es gelingt jedoch auf keine Weise diesen Körper durch condensierende Mittel in das entsprechende Carbostyril von obiger Formel I, wie erwartet wurde, weiter zu condensieren. Beim Behandeln mit conc. Schwefelsäure wird der Körper in das Amidocumarin und Acetessigsäure gespalten, beim Behandeln mit Chlorzink nicht verändert.

Die Methode nach Conrad und Limpach liefert ebenfalls nur das Zwischenglied.

Lässt man molekulare Mengen von Acetessigäther und p-Amido-β-methylcumarin bei gewöhnlicher Temperatur oder auf dem Wasserbad auf einander einwirken, so beobachtet man keinerlei Reaktion. Erhitzt man dagegen das Amidocumarin mit etwas mehr als 1 Mol. Acetessigäther einige Zeit am Rückflusskühler zum Kochen, so wird Wasser abgespalten und man erhält die β-*(β-Methylcumarin-p-amido) Crotonsäure.*



Hierbei wird demnach der intermediär gebildete Crotonsäureester sofort verseift unter Bildung der freien Säure.

Erhitzt man diesen Körper nach Conrad und Limpach auf 240 °, so wird derselbe nicht verändert. Geht man mit der Temperatur höher, so tritt Zersetzung ein.

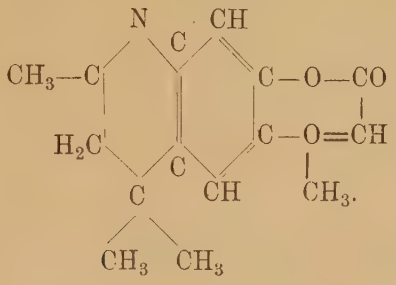
Auch condensierende Mittel wurden versucht, jedoch ohne Erfolg.

Es lässt sich demnach obiger Körper nicht mehr in das entsprechende Chinaldin überführen, welches die obige Formel II besitzen würde (cfr. pag. 36).

Auch aus der Condensationsmasse von Metaamidophenol und Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung konnte ein Chinocumarin von einer der obigen zwei Formeln nicht isoliert werden.

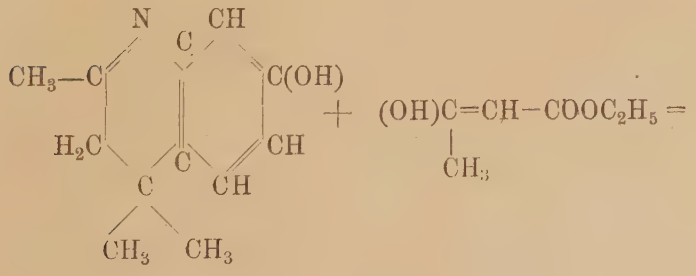
Im Gegensatz zu dem 4-Methyl-7-oxycarbostyril und dem 4-7-Dioxychinaldin tritt in dem dritten durch Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther entstehenden Chinolinderivat, dem 4-*Dimethyl*-7-*Oxydihydrochinaldin* die von dem Amidophenol herrührende OH-Gruppe mit Leichtigkeit mit einem weiteren Mol.

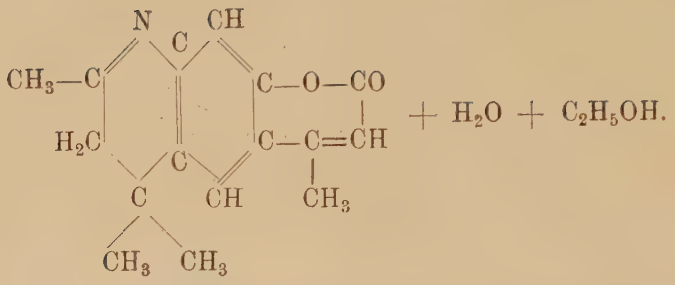
Acetessigäther in Reaktion, wobei Cumarinbildung eintritt und das *2-4-4-Trimethyldihydro-β-methylchinocumarin*



gebildet wird. Es kann diese Condensation sowohl durch Kochen mit alkoholischer Chlorzinklösung, als auch durch Stehenlassen mit conc. Schwefelsäure sowie endlich durch Stehenlassen mit einem Mol. Natriumäthylat bewirkt werden.

Dieser Körper bildet sich auch bei der direkten Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung, wobei das hierbei gebildete 4-Dimethyl-7-oxydihydrochinaldin sofort mit einem weiteren Molekül Acetessigäther in Reaktion tritt nach der Formel:





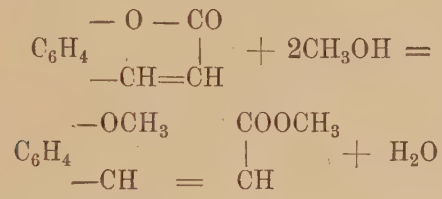
Die andere Möglichkeit, dass das p-Amido-β-methylcumarin das Zwischenglied wäre und dieses mit zwei weiteren Mol. Acetessigäther in Reaktion treten würde, analog der Bildung des 4-Dimethyl-7-oxydihydrochinaldin aus Metaamidophenol und 2 Mol. Acetessigäther (cfr. pag. 29), scheint ausgeschlossen, da es nicht gelang, das p-Amido-β-methylcumarin unter Zuhilfenahme von Chlorzink als Condensationsmittel weiter mit Acetessigäther zu condensieren.

Auch Mesityloxyd wirkt selbst beim Arbeiten unter Druck in eingeschmolzenen Röhren nicht auf das Amidocumarin ein. Vielleicht beeinträchtigt das Fehlen der im Metaamidophenol enthaltenen OH-Gruppe die Reaktionsfähigkeit der Amidogruppe.

Der erhaltene Körper, das Chinocumarin, ist in Alkohol, Chloroform, Benzol löslich und verleiht diesen Lösungen eine schöne, intensiv blaue Fluoreszenz. In verdünnten Säuren, sowie in verdünnten Alkalien ist er unlöslich. In heisser conc. Salzsäure löst er sich unter Salzbildung auf, fällt aber beim Verdünnen dieser Lösung mit Wasser vollständig wieder aus.

In heissen Alkalien, am besten unter Zusatz von etwas Alkohol, löst er sich auf unter Bildung der entsprechenden cumarinsauren Salze. Beim Ansäuern dieser Lösungen fällt der ursprüngliche Körper unverändert wieder aus.

Ein Aufspalten zu der entsprechenden o-Cumarsäure war, ebenso wie bei den basischen Cumarinen, nicht zu erreichen. Kochen mit 50 % Kalilauge, sowie Erhitzen des Körpers mit Natriummethylat und Jodmethyl im eingeschmolzenen Rohr, wodurch man zu dem Methylester der entsprechenden o-Cumarsäure kommen sollte, wie dies bei den gewöhnlichen Cumarinen der Fall ist, nach der Formel:

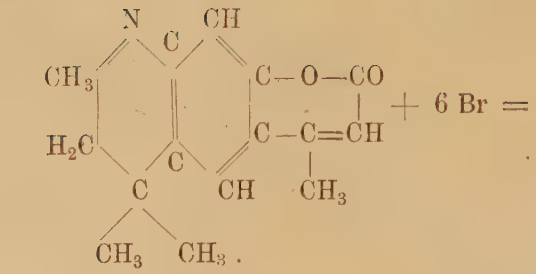


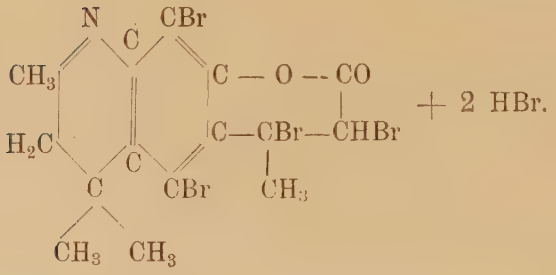
führten zu keinem Ziel.

Schmilzt man mit Kali zusammen, so tritt vollständige Zersetzung ein.

Um deshalb die Anwesenheit der Cumaringruppe in dem Körper nachzuweisen, wurde der Weg eingeschlagen, über das Bromadditionsprodukt zu der für die Cumarine charakteristischen Cumarilsäurebildung bezw. zu dem entsprechenden Cumaron zu gelangen.

Giebt man zu dem in Chloroform gelösten oder darin in feinverteiltem Zustande suspendierten Körper unter Kühlung mit Chloroform verdünntes Brom bis keine Entfärbung mehr eintritt, so werden hierzu auf 1 Mol. Substanz 3 Mol. Brom verbraucht und es entsteht ein Tetrabromprodukt das 2-4-4-*Trimethyldihydro-β-methylchinocumarintetrabromid* nach der Formel:





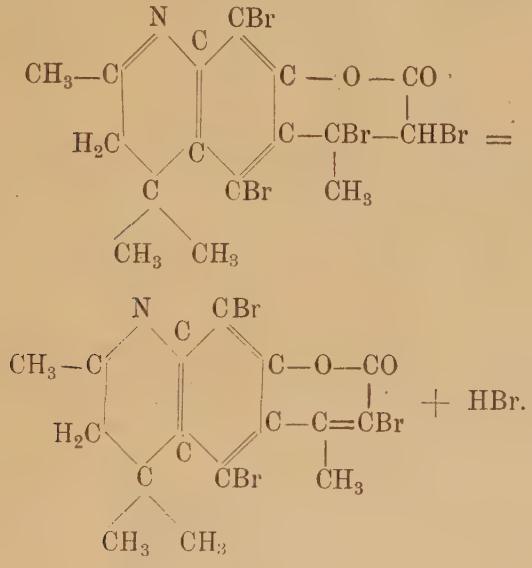
Es tritt also zu gleicher Zeit Anlagerung und Substitution ein.

In Betreff der Frage, an welcher Stelle die beiden substituierenden Bromatome eingreifen, kommen zwei Stellen in Betracht, die beiden noch freien CH-Gruppen des Benzolrings und die CH_2-Gruppe des hydrierten Chinolinrings. Da jedoch die beiden substituierten Bromatome beim Behandeln mit alkoholischem Kali nicht eliminiert werden, dürfte der erstere Fall richtig sein, dass die beiden Bromatome in Parastellung zu einander am Benzolkern sitzen.

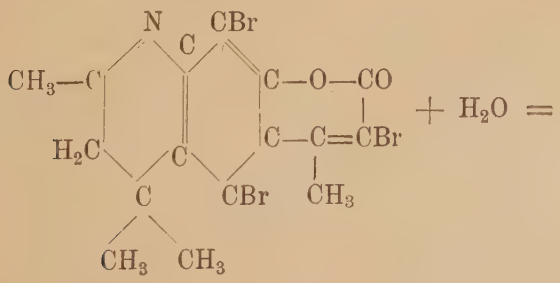
Ein *Dibromid*, in welchem nur Anlagerung durch Aufhebung der doppelten Bindung in der Cumaringruppe stattfinden würde, konnte nicht erhalten werden.

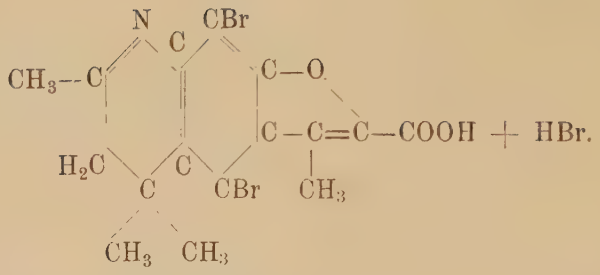
Behandelt man das Tetrabromid *kurze Zeit* mit kochendem 10 %igem alkoholischen Kali, so wird nur

ein Mol. Bromwasserstoff abgespalten unter Wiederherstellung der ursprünglichen Doppelbindung und es entsteht ein Tribromid das 2-4-4-*Trimethyldihydro*-β-*methylchinocumarintribromid* nach der Formel:

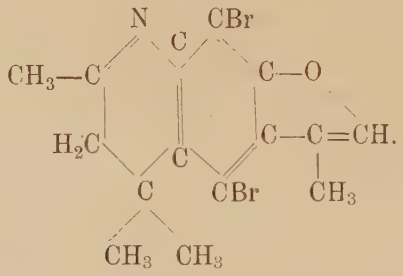


Kocht man dagegen das Tribromid oder das Tetrabromid eine Stunde lang mit 10 %iger alkoholicher Kalilauge, so wird auch das zweite Bromatom der Cumaringruppe als Bromwasserstoff eliminiert und es entsteht die 2-4-4-*Trimethyldihydro*-β-*methyldibromchinocumarilsäure* nach der Formel:





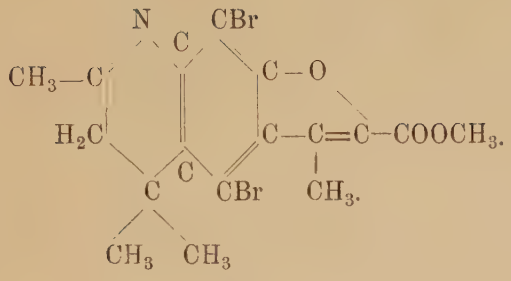
Erhitzt man diese Cumarilsäure über ihren Schmelzpunkt, so entsteht unter Kohlensäureentwicklung das entsprechende *Cumaron* von der Formel:



Durch gleichzeitig eintretende Verkohlung sind aber die Ausbeuten derart schlechte, dass dieser Körper nicht weiter untersucht werden konnte.

Um daher den Beweis für die Anwesenheit der Carboxylgruppe in dieser Cumarilsäure zu liefern, wurde versucht einen Ester derselben zu gewinnen.

Direktes Verestern mit gasförmiger Salzsäure oder conc. Schwefelsäure gelang nicht. Jedoch gelang es, das *Silbersalz* zu erhalten, welches sich mit Jodmethyl leicht umsetzt in den 2-4-4- *Trimethyldihydro-β-methyl-dibromchinocumarilsäure-methylester*



Durch Verseifen mit alkoholischem Kali erhält man die angewandte Cumarilsäure zurück.

Experimenteller Teil.

A. Condensationen.

a. Condensation mit Chlorzink in neutraler Lösung.

100 g Metaamidophenol
140 g Acetessigäther
200 g absoluter Alkohol
200 g 50 %ige alkoholische Chlorzinklösung

werden 10 bis 12 Stunden über freier Flamme am Rückflusskühler gekocht. Nach dem Erkalten wird vorsichtig in kleinen Portionen und anfangs in längeren Zeitabschnitten ungefähr die zehnfache Menge Wasser zugegeben, hierauf einen Tag behufs vollständiger Abscheidung beiseite gestellt.

Den Niederschlag behandelt man zuerst einigemal mit 5 %*iger Salzsäure*, hierauf nach gutem Auswaschen mittelst Wasser mit 5 %*iger Natronlauge*.

Zu der *salzsauren Lösung* giebt man unter guter Kühlung, indem man jede Erwärmung vermeidet, Natronlauge im Ueberschuss, wobei *p-Amido-β-methylcumarin* gefällt wird, ca. 20 bis 25 % vom angewandten Amidophenol.

Aus dem Filtrat wird durch Essigsäure 4-*Dimethyl-7-oxydihydrochinaldin* gefällt, ca. 10 bis 12 %.

Zu der *alkalischen Lösung* giebt man Salzsäure bis zur schwach sauren Reaktion, wodurch 4-*Methyl-7-oxycarbostyril* gefällt wird, ca. 40 % Rohprodukt.

Als in verdünnter Salzsäure, sowie in Natronlauge unlöslicher Rückstand verbleibt nach dem Behandeln mit eben diesen Stoffen ein vierter Körper, das 2-4-4-*Trimethyldihydro-β-methylchinocumarin*, ca. 20 bis 25 % vom angewandten Metaamidophenol.

b. Condensation mit Chlorzink in salzsaurer Lösung.

Zu obigen bei der Condensation in neutraler Lösung angewandten Mischung giebt man noch ein Mol. alkoholische Salzsäure (100 gr einer Säure, welche hierin 36,5 g HCl enthielt) und kocht ebenfalls 10 bis 12 Stunden am Rückflusskühler über freier Flamme. Hierauf wird auf dem Wasserbade der grösste Teil des Alkohols abdestilliert, worauf man mit der doppelten Menge rauchender Salzsäure versetzt. Nach Verlauf eines Tages haben sich gelbe Krystalle abgeschieden, welche das salzsaure Salz des 4-Methyl-7-oxycarbostyrils darstellen.

Die Ausbeute beträgt 75 bis 80 g.

c. Condensation mit Schwefelsäure.

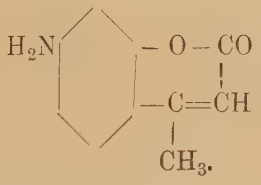
Es wurde versucht, das Metaamidophenol und Acetessigäther durch Stehenlassen mit der fünffachen Menge conc. Schwefelsäure zu condensieren, wie dies bei dem Resorcin und Acetessigäther der Fall ist, jedoch ohne Erfolg.

Bringt man molekulare Mengen von Metaamidophenol und Acetessigäther unter Eiskühlung mit genau berechneten 2 Mol. conc. Schwefelsäure zusammen und lässt einen Tag stehen, so erhält man p-Amido-β-methylcumarin, jedoch in sehr schlechter Ausbeute.

Als weitere Condensationsmethoden wurden die für aromatische Amine allgemein anwendbaren Methoden von Knorr und von Conrad & Limpach (cfr. Theoretischer Teil, II. Abschnitt) angewendet, welche weiter unten beschrieben werden sollen.

Das im Handel erhältliche Metaamidophenol musste vor Verwendung zu obigen Condensationen erst durch Umkrystallisieren aus Toluol gereinigt werden, da dasselbe ca. 10 % Verunreinigungen enthält.

B. p-Amido-β-methylcumarin.



Das bei der Condensation erhaltene Rohprodukt, welches ca. 20 bis 25 g aus 100 g angewandten Metaamidophenol betrug, wurde zur Reinigung nochmals in verdünnter Salzsäure gelöst und unter Kühlung mit Natronlauge ausgefällt. Der Niederschlag wird zuerst aus 96 %igem Alkohol, hierauf zum zweiten Mal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert.

Das p-Amido-β-methylcumarin krystallisiert hierbei in rötlich fluoreszierenden Nädelchen, welche stark lichtbrechend sind und im auffallenden Sonnenlicht in allen

Farben des Sonnenspektrums schillern. Sie haben den Schmelzpunkt 223°.

Der Körper ist löslich in Alkohol, Chloroform, Eisessig, schwer löslich in Aether. Diese Lösungen haben selbst bei sehr starker Verdünnung schön blaue Fluoreszenz. In Wasser und Essigsäure ist der Körper unlöslich, dagegen leicht löslich in Mineralsäuren. Kohlensaure Alkalien, sowie kalte künstliche Alkalien lösen den Körper nicht. Beim Erwärmen geht er in kaustischen Alkalien in Lösung.

I. 0,1410 g Substanz gaben 0,3530 g CO_2 und 0,0750 H_2O.

II. 0,1790 g Substanz gaben 0,4505 g CO_2 und 0,0915 H_2O.

III. 0,1781 g Substanz gaben 12,6 ccm N bei 16° C. und 738 mm Druck.

Berechnet für $C_{10}H_9O_2N$:	Gefunden:		
	I.	II.	III.
C. 68,56 %	68,4 %	68,4 %	—
H. 5,2 %	5,6 %	5,6 %	—
N. 8,0 %	—	—	8,0 %.

Ueberführung in β-Methylumbelliferon.

5,0 g Amidocumarin werden in verdünnter Schwefelsäure gelöst und zu der durch Eis gekühlten Lösung eine Auflösung von 2 g Natriumnitrit in Wasser gegeben. Die hierbei entstehende Diazoverbindung giebt mit Resorcin und β-Naphtol einen roten Farbstoff.

Nach dem Diazotieren wird die Lösung auf dem Wasserbad so lange erwärmt, als Gasentwicklung stattfindet, hierauf zum Kochen erhitzt und heiss filtriert.

Beim Abkühlen scheiden sich glänzende Nadeln von β-Methylumbelliferon aus, welche nochmals aus Wasser umkrystallisiert wurden. Schmelzpunkt 185°.

0.1600 g gaben 0,3655 CO_2 und 0,0770 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_8O_3 + H_2O$:	Gefunden:
C 61,9 %	62,1 %
H 5,15 %	5,3 %.

Neben dem β-Methylumbelliferon entsteht beim Umkochen der Diazoverbindung ein roter Farbstoff. Derselbe wird als in Wasser unlöslich beim Filtrieren entfernt und ist anzusehen als Condensationsprodukt von frisch gebildeten Umbelliferon und der Diazoverbindung.

Bei einem direkten Versuch durch Zugabe von β-Methylumbelliferon zur Diazoverbindung wurde diese Annahme bestätigt.

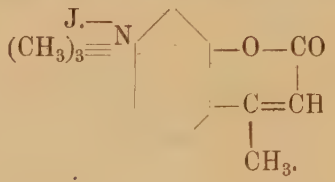
Cumarin- und o-Cumarsäure.

Erwärmt man das Amidocumarin mit Natronlauge, so tritt Lösung ein, welche das *p-amido-β-methylcumarinsaure Natron* enthält. Beim Einleiten von Kohlendioxyd in die Lösung, sowie durch Ansäuren mit Essigsäure fällt das Amidocumarin unverändert wieder aus.

Zur Gewinnung der entsprechenden *o-Cumarsäure* wurde mit überschüssiger 50 %iger Kalilauge 5 Stunden gekocht, hierauf unter Eiskühlung Kohlendioxyd bis zur vollständigen Sättigung eingeleitet. Es fiel jedoch unverändertes Amidocumarin aus; die entsprechende o-Cumarsäure war also nicht gebildet worden.

Methylierungsprodukte.

Jodid des β-Mothylcumarin-p-trimethylammoniumhydroxyd.



Durch mehrstündiges Kochen des Amidocumarins in methylalkoholischer Lösung mit Jodmethyl am Rückflusskühler wurde das Amidocumarin nicht verändert. Es wurde deshalb nach folgender Methode methyliert.

5 g (1 Mol.) p-Amido-β-methylcumarin werden in möglichst wenig Methylalkohol gelöst und die Lösung mit 12,5 g (3 Mol.) Jodmethyl in eine Röhre eingeschlossen und auf dem Wasserbade 10 Stunden erhitzt. Den Röhreninhalt dampft man auf dem Wasserbade zur Trockene ein und krystallisiert hierauf unter Entfärbung mittelst Tierkohle wiederholt aus Wasser um.

Der Körper stellt gelbliche Nadeln dar, welche büschelförmig zusammenhängen. Er ist leicht löslich in heissem, schwer löslich in kaltem Wasser, sowie in Alkohol. Er krystallisiert aus Wasser ohne Krystallwasser und besitzt intensiv bitteren Geschmack.

Mit feuchtem Silberoxyd einige Zeit gekocht, hinterbleibt nach dem Eindicken des Filtrats ein nicht krystallisierender Syrup, welcher sich leicht in Wasser löst. Diese Lösung reagiert stark alkalisch und enthält das freie Ammoniumhydroxyd, das β-*Methylcumarin-p-trimethylammoniumhydroxyd.*

Auf Zusatz von Platinchlorid zu der Lösung der freien Base erhält man ein schwerlösliches, in ährenförmig zusammengelagerten Prismen krystallisierendes *Platindoppelsalz* von schön gelber Farbe.

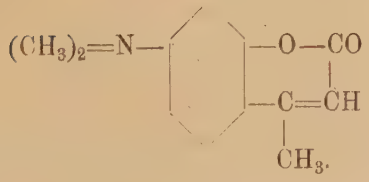
Das Ammoniumjodid hat den Schmelzpunkt 184 °. Es schmilzt unter Abgabe von CH_3J und Bildung der tertiären Base. Aus dieser tertiären Base, dem p-Dimethylamido-β-methylcumarin, welches von Schaal durch Condensation von m-Dimethylamidophenol und Acetessigäther dargestellt wurde, entsteht das Ammoniumjodid durch Erhitzen mit einem Molekül Jodmethyl, im eingeschmolzenen Rohr.

I. 0,1815 g Substanz gaben 0,3025 g CO_2 und 0,0820 g H_2O.

II. 0,3490 g Substanz gaben 0,2371 g Ag J.

Berechnet für $C_{13}H_{16}O_2NJ$:	Gefunden:	
	I.	II.
C 45,2 %	45,1 %	—
H 4,8 %	5,0 %	—
J 36,8 %	—	36,4 %.

p-Dimethylamido-β-methylcumarin.



Dieser Körper wurde von Schaal durch Condensation von m-Dimethylamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung gewonnen.

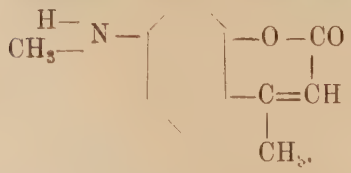
Aus obigem Ammoniumjodid wurde der Körper gewonnen, indem derselbe im Metallbade solange über den bei 184 ° liegenden Schmelzpunkt erhitzt wurde, bis keine Gasentwicklung mehr stattfand. Man nimmt nach dem Erkalten mit verdünnter Salzsäure auf, fällt aus der filtrierten Lösung mit Natronlauge die Base aus und krystallisiert aus verdünntem Alkohol um. Man erhält so den Körper in Form gelber, grünlich fluoreszierender Nadeln, die drei Mol. Krystallwasser enthalten, welche beim Erwärmen abgegeben werden. Schmelzpunkt 143 °.

I. 0,1585 g bei 110 ° getrockneter Substanz gaben 0,4135 g CO_2 und 0,0930 g H_2O.

II. 0,2025 g lufttrockener Substanz verloren bei 110 ° 0,0420 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{13}O_2N + 3H_2O$:		Gefunden:	
		I.	II.
C	70,9 %	71,1 %	—
H	6,4 %	6,5 %	—
H_2O	21,0 %	—	20,75 %.

p-Monomethylamido-β-methylcumarin.



Zur Darstellung dieser Verbindung wurden 2,5 g Amidocumarin mit 2,1 g Jodmethyl (je ein Mol.) in methylalkoholischer Lösung in eine Röhre eingeschlossen und 10 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Es zeigte sich jedoch, dass nur ein halbes Mol. Amidocumarin

mit dem einen Mol. Jodmethyl in Reaktion getreten war unter Bildung des Dimethylamido-β-methylcumarin, während die andere Hälfte Amidocumarin unangegriffen blieb.

Es wurde deshalb das Monomethylprodukt dargestellt durch Condensation von m-Monomethylamidophenol und Acetessigäther vermittelst alkoholischer Chlorzinklösung.

5 g m-Monomethylamidophenol, 6 g Acetessigäther, 10 g absoluter Alkohol, 10 g 50 % alkohol. Chlorzinklösung werden 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht, die Reaktionsmasse in viel Wasser gegossen und einen Tag zum Absetzen beiseite gestellt. Der Niederschlag wird zweimal aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Die Ausbeute beträgt 5 g reiner Substanz.

Die Verbindung krystallisiert aus verdünntem Alkohol in Form gelber Nädelchen, welche ein Mol. Krystallwasser enthalten, und alle für die basischen Cumarine charakteristischen Eigenschaften zeigen. Sie sind leicht löslich in Alkohol, Chloroform, Eisessig, leicht löslich in Säuren unter Salzbildung, unlöslich in verdünnten Alkalien. In diesen gehen sie beim Erwärmen unter Bildung der cumarinsauren Salze in Lösung. Die Lösungen in organischen Lösungsmitteln besitzen schön blaue Fluoreszenz. Schmelzpunkt 123°.

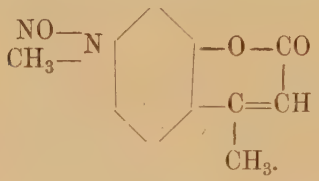
I. 0,1250 g bei 100° getrockneter Substanz geben 0,3200 g CO_2 und 0,0765 g H_2O.

II. 0,3210 g lufttrockener Substanz verloren bei 95 bis 100° 0,0275 g H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{11}O_2N + H_2O$:		Gefunden:	
		I.	II.
C	69,8 %	69,8 %	—
H	6,9 %	6,8 %	—
H_2O	8,7 %	—	8,6 %.

Als sekundäre Base bildet das p-Monomethylamido-β-methylcumarin mit salpetriger Säure ein Nitrosoprodukt.

Nitrosomonomethylamido-β-methylcumarin.



Das Monomethylamidocumarin wird in überschüssiger verdünnter Schwefelsäure gelöst und zu dieser Lösung eine Auflösung von Natriumnitrit gegeben. Es scheidet sich sofort die Nitrosoverbindung ab, welche aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert wird.

Die Verbindung bildet dunkelgelbe Kryställchen, welche leicht löslich in Alkohol und Aether sind, unlöslich dagegen in verdünnten Säuren und verdünnten Alkalien. Schmelzpunkt 189°.

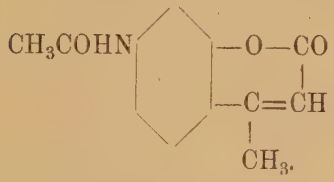
0,0982 g Substanz gaben 10,3 ccm N bei 9° C und 740 mm B.

Berechnet für $C_{11}H_{10}O_3N_2$:	Gefunden:
N 12,8 %	12,8 %.

Das entsprechende Acetylprodukt zu gewinnen, gelang nicht. Monomethylamido-β-methylcumarin wurde mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat 3 Stunden am Rückflusskühler gekocht, der Körper jedoch nicht acetyliert.

Acetylierungs- und Benzoylierungsprodukte.

Acetyl-p-amido-β-methylcumarin.



Das p-Amido-β-methylcumarin wird mit überschüssigem Essigsäureanhydrid kurze Zeit auf dem Wasserbad erhitzt. Zu der erkalteten Mischung wird Wasser gegeben und nach dem Verschwinden des sich ölig abscheidenden überschüssigen Essigsäureanhydrids der Niederschlag auf einem Filter gesammelt und mit Wasser gut ausgewaschen.

Hierauf wird aus Eisessig unter Zugabe von etwas Wasser umkrystallisiert. Auch aus Aceton kann umkrystallisiert werden.

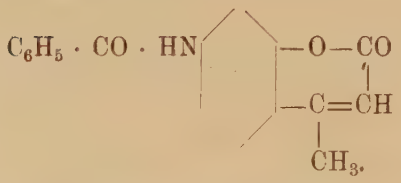
Man erhielt so das Acetylprodukt in Form weisser Nädelchen, welche rötliche Fluoreszenz besitzen vom Schmelzpunkt 277 °.

Der Körper ist unlöslich in kalten verdünnten Alkalien, sowie verdünnten Säuren, unlöslich in H_2O, Benzol, Aether, schwer löslich in heissem Eisessig und Aceton. Beim Erwärmen mit Aetzalkalien tritt Verseifung ein.

0,0990 g Substanz gaben 0,2410 g CO_2 und 0,0449 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{11}O_3N$:	Gefunden:
C 66,33 %	66,36 %
H 5,06 %	5,05 %.

Benzoyl-p-amido-β-methylcumarin.



Da sich das Amidocumarin nicht als solches, sondern unter Bildung eines cumarinsauren Salzes in Natronlauge löst, kann die Schotten-Baumann'sche Methode nicht verwendet werden. Es wurde deshalb die Methode nach Claisen angewendet.

p-Amido-β-methylcumarin wird in Chloroform gelöst, zu der Lösung ein Ueberschuss von frisch geglühtem entwässertem Natriumcarbonat gegeben und etwas mehr als 1 Mol. Benzoylchlorid zugetröpfelt. Nach etwa viertelstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade wurde das Ganze in einer Schale zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit warmem Wasser gut ausgewaschen. Hierauf wird aus Eisessig unter Zugabe von etwas Wasser umkrystallisiert. Auch Aceton kann zum Umkrystallisieren verwendet werden.

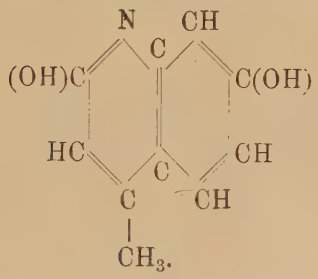
Es stellt dann das Benzoylprodukt kleine farblose Prismen dar, welche rötliche Fluoreszenz besitzen. Schmelzpunkt 255 °.

Das Produkt ist unlöslich in kalten, verdünnten Alkalien, sowie in verdünnten Säuren, unlöslich in H_2O, Benzol, Aether, schwer löslich in Alkohol, leicht löslich in Eisessig und Aceton. Beim Erwärmen mit Aetzalkalien tritt Verseifung ein.

0,1709 g Substanz gaben 0,4582 g CO_2 und 0,0730 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{13}O_3N$:	Gefunden:
C 73,1 %	73,1 %
H 4,6 %	4,7 %.

C. 4-Methyl-7-oxycarbostyril.



Das bei der Condensation in neutraler Lösung erhaltene Rohprodukt dieses Körpers ist stark mit harzigen Bestandteilen verunreinigt. Zur Reinigung löst man nochmal in ganz verdünnter Natronlauge, fällt mit Essigsäure aus und trocknet den Niederschlag. Nimmt man nun in möglichst wenig Alkohol auf und setzt zu dieser Lösung das doppelte Volumen rauchende Salzsäure, so scheidet sich nach einem Tage der Körper als salzsaures Salz krystallinisch ab. Dieses salzsaure Salz erhält man direkt bei der Condensation in saurer Lösung (s. o.) und wird, da die Ausbeute hier eine recht gute ist, am besten auf diese Weise gewonnen.

Um die reine Verbindung darzustellen, löst man das salzsaure Salz in wenig Natronlauge auf, fällt aus der filtrierten Lösung die freie Verbindung mit Essigsäure oder Kohlensäure aus und krystallisiert unter eventueller Entfärbung mit Tierkohle zweimal aus verdünntem Alkohol um.

Man erhält so den Körper in Form weisser Nädelchen, welche ein Mol. Krystallwasser enthalten und ohne zu schmelzen über 300° verkohlen.

Der Körper ist unlöslich in Wasser, Aether, Benzol, leicht löslich in Alkohol. Er löst sich leicht in Alkalien, sowie in Alkalicarbonaten beim Erwärmen auf. Letztere Lösungen besitzen blaue Fluoreszenz. In starken Säuren ist der Körper ebenfalls löslich unter Salzbildung. Beim Verdünnen dieser Lösungen mit Wasser dissocieren die Salze. Aus rauchender Salzsäure krystallisiert das salzsaure Salz aus. Giebt mit Eisenchlorid keine Reaktion.

Giebt man zu einer Lösung des Körpers in Natronlauge einen Ueberschuss von Alkali, so scheidet sich das *Natronsalz* in Form weisser perlmutterglänzender Blättchen oder Nädelchen ab.

Das *salzsaure Salz* erhält man durch Umsetzen einer concentr. alkoholischen Lösung des Körpers mit dem doppelten Volumen rauchender Salzsäure. Dasselbe krystallisiert hierbei in gelben Nadeln aus.

Das *schwefelsaure Salz* erhält man auf dieselbe Weise durch Versetzen einer conc. alkoholischen Lösung des Körpers mit nicht zu stark verdünnter Schwefelsäure. Es bildet gelblichweisse Nädelchen.

Das *Pikrat* wird erhalten durch Versetzen einer conc. alkoholischen Lösung des Körpers mit einer conc. Lösung von Pikrinsäure in Alkohol. Es stellt lange gelbe Nadeln dar.

I. 0,1518 g lufttrockener Substanz gaben 0,3458 g CO_2 und 0,0815 g H_2O.

II. 0,1715 g lufttrockener Substanz gaben 0,3912 g CO_2 und 0,0897 g H_2O.

III. 0,2452 g lufttrockener Substanz gaben 16,0 ccm N bei 18° C und 738 mm B.

IV. 0,0800 g lufttrockener Substanz verloren bei 100° bis 105° 0,0075 g H_2O.

Berechnet für:		Gefunden:			
$C_{10}H_9O_2N + H_2O$		I.	II.	III.	IV.
C	62,2 %	62,1 %	62,2 %	—	—
H	5,7 %	5,9 %	5,8 %	—	—
N	7,25 %	—	—	7,3 %	—
H_2O	9,3 %	—	—	—	9,3 %.

Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther nach dem Verfahren von Knorr.

a. Acetylacetmetoxyanilid.

Aequimolekulare Mengen von Metaamidophenol und Acetessigäther werden in eine Röhre eingeschlossen und 6 Stunden auf einer Temperatur von 150 ° gehalten. Der Röhreninhalt wird mit wenig kaltem Alkohol auf ein Filter gespült und mit kaltem Alkohol nachgewaschen. Hierdurch erhält man das Anilid von obiger Formel in einer für die Weiterverarbeitung genügenden Reinheit. Für die Analyse wurde aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Der Körper ist in fast allen bekannten Lösungsmitteln unlöslich bezw. schwerlöslich, auch in kalten Alkalien und Säuren unlöslich. Beim Kochen mit Alkalien wird der Körper gespalten, beim Erwärmen mit conc. Säuren weiter condensiert. Schmelzpunkt 292 °.

0,1095 g Substanz gaben 0,2489 g CO_2 und 0,0555 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{11}O_3N$:	Gefunden:
C 62,2 %	62,0 %
H 5,7 %	5,6 %.

b. 4-Methyl-7-oxycarbostyril.

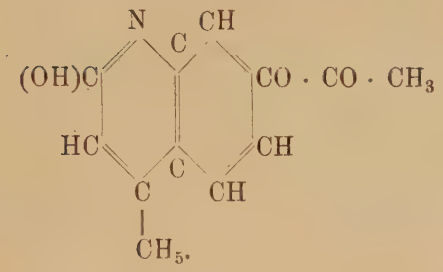
Obiges Anilid wird mit überschüssiger conc. Schwefelsäure einige Zeit auf dem Wasserbade erwärmt, hierauf das Ganze nach dem Abkühlen auf Eis gegossen und dann soviel Wasser zugegeben, bis keine Abscheidung mehr stattfand.

Den Niederschlag sammelt man auf einem Filter, wascht mit Wasser nach und krystallisiert zum Schluss aus verdünntem Alkohol um. Man erhält so denselben Körper, wie bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung.

0,1130 g bei 100° bis 110° getrockneter Substanz gaben 0,2835 g CO_2 und 0,0610 g H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_9O_2N$:	Gefunden:
C 68,5 %	68,4 %
H 5,8 %	5,8 %.

4 Methyl-7-acetyloxycarbostyril.



2 g 4-Methyl-7-oxycarbostyril werden mit überschüssigem Essigsäureanhydrid $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Die Reaktionsmasse wird bis zur Entfernung des übrig gebliebenen Essigsäureanhydrids mit Wasser behandelt, das ausgeschiedene Acetylprodukt auf einem Filter gesammelt und gut mit Wasser ausgewaschen. Zum Schluss wird aus 96%igem Alkohol umkrystallisiert.

Man erhält so den Körper in Form langer weisser Nadeln vom Schmelzpunkt 258°. Der Körper ist unlöslich in Aether, Benzol, H_2O, löslich in heissem Alkohol, Eisessig, Chloroform, schwer löslich in Aceton und kaltem Alkohol. In verdünnten Alkalien geht er allmählich in Lösung, wobei gleichzeitig Verseifung eintritt.

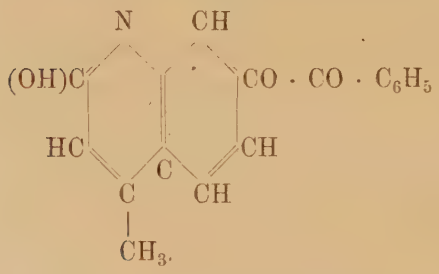
I. 0,1425 g Substanz gaben 0,3450 g CO_2 und 0,0690 g H_2O.

II. 0,1200 g Substanz gaben 0,2920 g CO_2 und 0,0570 g H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{11}O_3N$:	Gefunden: I.	II.
C 66,3 %	66,1 %	66,3 %
H 5,1 %	5,3 %	5,25 %.

Um eventuell ein Diacetylprodukt zu erreichen, wurde das Carbostyril mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat 1 Stunde gekocht, hierauf auf dem Wasserbad das Reaktionsprodukt so oft mit Methylalkohol eingedampft, bis alles Essigsäureanhydrid verschwunden war. Nach Auswaschen mit kaltem Wasser wurde aus 96 % Alkohol umkrystallisiert. Es war jedoch nur obiges Monoacetylprodukt gebildet worden.

4. Methyl-7-benzoyloxycarbostyril.



Um jede Verseifung auszuschliessen und dadurch eventuell zu einem Dibenzoylprodukt zu gelangen, wurde unter Ausschluss von Wasser und Alkali gearbeitet.

1 g 4-Methyl-7-oxycarbostyril (1 Mol.) wurde mit 1 g Pyridin (2 Mol.) in Aether suspendiert und hierzu 1,6 g Benzoylchlorid (2 Mol.) zutropfen gelassen, worauf man auf dem Wasserbad am Rückflusskühler einige Zeit erwärmte. Nach dem Verdampfen des Aethers wurde mit absolutem Alkohol bis zur vollständigen Entfernung des überschüssigen Benzoylchlorids erwärmt, zum Schluss aus 96 % Alkohol zweimal umkrystallisiert. Zur Analyse wurde noch einmal aus Eisessig und Wasser

umkrystallisiert unter Nachwaschen mit Alkohol und Aether.

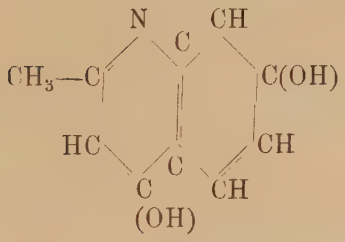
Man erhält so ein *Monobenzoylprodukt* in Form weisser Nädelchen, welche sich in verdünnten Alkalien allmählich auflösen, wobei gleichzeitig Verseifung eintritt.

Das Benzoylprodukt ist unlöslich in Wasser, Aether, Benzol, löslich in heissem Alkohol und Eisessig, schwer löslich in kaltem Alkohol. Schmelzpunkt 288°.

0,0995 g Substanz gaben 0,2665 g CO_2 und 0,0474 g H_2O.

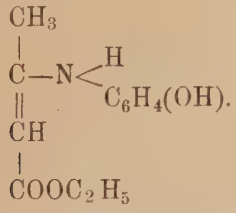
Berechnet für $C_{17}H_{13}O_3N$:	Gefunden:
C 73,1 %	73,0 %
H 4,7 %	5,2 %.

D. 4-7-Dioxychinaldin.



Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther nach dem Verfahren von Conrad und Limpach.

β-Metoxyphenylamidocrotonsäureester.



Aequimolekulare Mengen von Metaamidophenol und Acetessigäther werden 3 Stunden auf dem Wasserbade erwärmt, hierauf zur Vervollständigung der Reaktion,

die mit Abscheidung von Wasser verbunden ist, über Nacht stehen gelassen. Man nimmt nun mit Aether auf, trocknet mit entwässertem Natriumsulfat und destilliert schliesslich den Aether ab.

Man erhält so den Crotonsäureester in Form eines braunen Oeles, welches durch verdünnte Alkalien und Säuren in seine Componenten gespalten wird.

4-7-*Dioxychinaldin.*

Obigen vollständig trockenen Ester bringt man in einen nicht zu kleinen Fraktionskolben und erhitzt in einem Metallbade rasch und nur einige Minuten auf 250 ° bis 260 °. Es destilliert Alkohol über, während der Kolbeninhalt beim Erkalten krystallinisch erstarrt. Nun wird aus 96 % Alkohol umkrystallisiert, in welchem nebenbei entstehendes Harz zurückbleibt. Nach zweimaligem Umkrystallisieren ist der Körper rein und stellt dann weisse Kryställchen dar, welche, ohne zu schmelzen, über 300 ° verkohlen.

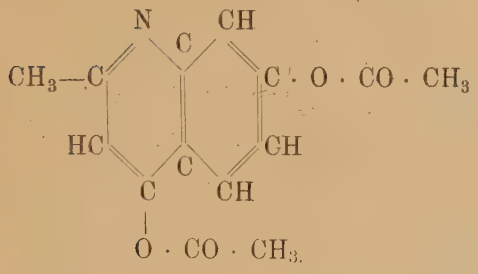
Der Körper ist leicht löslich in verdünnten Alkalien, sowie in starken Säuren unter Salzbildung. Die Lösungen in Säuren dissocieren bei starkem Verdünnen. Aus verdünntem Alkohol krystallisiert der Körper mit einem Molekül Krystallwasser. Giebt mit Eisenchlorid keine Reaktion.

I. 0,1187 g lufttrockener Substanz gaben 0,2710 g CO_2 und 0,0643 g H_2O.

II. 0,1190 g lufttrockener Substanz verloren bei 100 ° bis 110 ° 0,0112 g H_2O.

Berechnet für $C_{10} H_9 O_2 N + H_2 O$:		Gefunden:	
		I.	II.
C	62,2 %	62,2 %	—
H	5,7 %	6,0 %	—
H_2O	9,3 %	—	9,4 %.

4-7-Diacetyloxychinaldin.



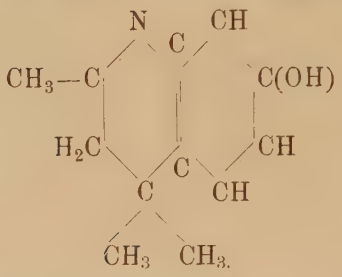
Das 4-7-Dioxychinaldin wird mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und entwässertem Natriumacetat $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Zur Entfernung des übrig gebliebenen Essigsäureanhydrids sowie das Natriumacetats wird mit Wasser behandelt, der ausfallende Niederschlag aus Eisessig und Wasser hierauf aus 96 %igem Alkohol umkrystallisiert.

Es entsteht ein Diacetylprodukt, welches in Form blendend weisser Nädelchen krystallisiert. Der Körper ist löslich in Alkohol und Eisessig, unlöslich in Wasser, Aether, Chloroform. In verdünnten Alkalien löst er sich allmählich unter Verseifung auf. Schmelzpunkt 232 °.

0,1015 g Substanz gaben 0,2410 g CO_2 und 0,0480 g H_2O.

Berechnet für $C_{14} H_{13} O_4 N$:	Gefunden:
C 64,85 %	64,75 %
H 5,0 %	5,2 %

E. 4-Dimethyl-7-oxydihydrochinaldin.



Condensation von Metaamidophenol und Mesityloxyd.

Gleiche Gewichtsteile Metaamidophenol und Mesityloxyd werden eine Stunde auf dem Wasserbad erhitzt, wobei unter Abscheidung von Wasser ein rotes durchsichtiges Harz entsteht, welches beim Erkalten allmählich fest wird und sich pulverisieren lässt. Das Harz ist leicht löslich in verdünnten Säuren und Alkalien. Zur Reinigung löst man in verdünnter Schwefelsäure auf und fällt durch Eingiessen in überschüssige Natriumcarbonatlösung den Körper als weissen, pulverigen Niederschlag. Man löst denselben nun noch in verdünnter Natronlauge und fällt mit Essigsäure oder Kohlensäure aus, worauf man mit Wasser gut auswäscht.

Der anfangs weisse Niederschlag nimmt beim Trocknen an der Luft und am Licht eine graubraune Färbung an. Der Körper ist ausserordentlich leicht löslich in Alkohol, Aether, Chloroform, Benzol, Aceton, Eisessig. Aus allen diesen Lösungsmitteln lässt er sich jedoch nicht krystallinisch erhalten. Beim Verdunsten der Lösungsmittel verbleibt obiges rötliches Harz. Unlöslich ist der Körper in Wasser und Ligroin.

In verdünnten Mineralsäuren löst sich der Körper mit rötlicher Färbung, in verdünnten Alkalien farblos

auf. Auch beim Kochen mit diesen Agentien wird der Körper nicht verändert. In verdünnter Essigsäure ist der Körper unlöslich. Mit Eisenchlorid giebt er in alkoholischer Lösung eine schön viollette Färbung.

Ganz ebenso verhält sich der bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther mittelst alkoholischer Chlorzinklösung erhaltene Körper.

Um zu einem krystallisierenden Derivat zu gelangen, wurde nach den gewöhnlichen Methoden das *Acetyl-, Benzoyl- und p-Brombenzoylprodukt* dargestellt. Jedoch sind auch diese Derivate nicht zum Krystallisieren zu bringen.

Der Körper wurde deshalb durch zweimal wiederholtes abwechslungsweises Auflösen in verdünnter Schwefelsäure und verdünnter Natronlauge und Ausfällen mit Natriumcarbonat bezw. Essigsäure oder Kohlensäure und jedesmaliges gutes Auswaschen mit Wasser gereinigt. Zum Schluss wurde noch in absolutem Alkohol aufgelöst und durch Zusatz von Wasser wieder ausgefällt.

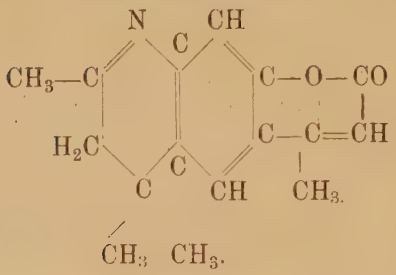
Mit Acetessigäther weiter condensiert entsteht ein schön krystallisierendes Cumarinderivat, das 2-4-4-*Trimethyldihydro-β-methylchinocumarin* (s. unten).

I. 0,1145 g der amorphen Substanz gaben 0,3168 g CO_2 und 0,0783 g H_2O.

II. 0,1021 g der amorphen Substanz gaben 6,9 ccm N bei 20° und 739 mm B.

Berechnet für $C_{12}H_{15}ON$:	Gefunden:	
	I.	II.
C 76,2 %	75,6 %	—
H 7,0 %	7,6 %	—
N 7,35 %	—	7,55 %.

F. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methylchinocumarin.



Das bei der Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther in neutraler Lösung mittelst alkoholischer Chlorzinklösung erhaltene Rohprodukt dieses Körpers wird zur Reinigung hinter einander noch einmal mit verdünnter Salzsäure und verdünnter Natronlauge behandelt unter jedesmaligem guten Auswaschen mit Wasser, worauf getrocknet wird.

Man krystallisiert nun aus Eisessig um, wäscht mit verdünnter Essigsäure, verdünntem Alkohol und Aether nach und erhält so den Körper in Form schwefelgelber Blättchen vom Schmelzpunkt 268°. Zur Analyse wird noch einmal aus absolutem Alkohol umkrystallisiert.

Der Körper wird auch erhalten durch Condensation des aus Metaamidophenol und Mesityloxyd erhaltenen 4-*Dimethyl-7-oxy-dihydrochinaldin* mit Acetessigäther.

25 g dieser Substanz werden in 50 g absolutem Alkohol gelöst und mit 25 g Acetessigäther, sowie 50 g alkoholischer Chlorzinklösung 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht. Schon während der Condensation scheidet sich der in Alkohol ziemlich schwer lösliche Körper in Form seiner gelben Krystalle ab. Man lässt

zum Schluss erkalten und saugt die abgeschiedenen Krystalle von der Mutterlauge ab, worauf noch aus Eisessig umkrystallisiert wird.

Die Condensation von 4-Dimethyl-7-oxy-dihydrochinaldin mit Acetessigäther kann auch durch 24stündiges Stehenlassen mit der 5fachen Menge concentrierter Schwefelsäure bewirkt werden, sowie durch Stehenlassen äquimolekularer Mengen der zwei zu condensierenden Körper mit zwei Molekülen Natriumäthylat. Jedoch ist die Condensation mittelst Chlorzink die bequemste, auch sind die Ausbeuten hier sehr gute.

Es wurde noch versucht, das oben beschriebene p-Amido-β-methylcumarin mit Mesityloxyd zu condensieren, jedoch ohne Erfolg. 2,0 g Amidocumarin wurde mit 1,5 g Mesityloxyd in eine Röhre eingeschlossen und 10 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Amidocumarin war unverändert.

Der durch obige Methoden erhaltene Körper ist löslich in heissem Alkohol, Chloroform, Benzol, Eisessig und verleiht diesen Lösungen eine schöne blaugrüne Fluoreszenz. Der Körper ist schwer löslich in kaltem Alkohol, unlöslich in Wasser, Aether, Ligroin. Ebenso ist er unlöslich in verdünnten Säuren und Alkalien. In heisser Salzsäuere löst er sich etwas auf, fällt jedoch beim Abkühlen der Lösung grösstenteils wieder aus.

I. 0,1745 g Substanz gaben 0,4799 g CO_2 und 0,1075 g H_2O.

II. 0,1655 g Substanz gaben 0,4555 g CO_2 und 0,1015 g H_2O.

III. 0,1962 g Substanz gaben 0,5403 g CO_2 und 0,1166 g H_2O.

IV. 0,1470 g Substanz gaben 7,4 ccm N bei 18 ° C und 730 mm B.

Berechnet für $C_{16}H_{17}O_2N$:	Gefunden: I.	II.	III.	IV.
C 75,3 %	75,0 %	75,1 %	75,1 %	—
H 6,66 %	6,8 %	6,8 %	6,6 %	—
N 5,5 %	—	—	—	5,6 %.

Cumarin- und o-Cumarsäure.

Erhitzt man das obige Chinocumarin mit concentrierter Natronlauge, so geht es nur sehr langsam hierin in Lösung, setzt man jedoch etwas Alkohol zu oder erhitzt mit alkoholischem Kalilauge, so geht es leicht in Lösung unter Bildung des entsprechenden *cumarinsauren Salzes*. Beim Ansäuern der Lösung fällt jedoch der ursprüngliche Körper sofort wieder aus.

Da es nun auf diese Weise nicht möglich war, zu der entsprechenden in freiem Zustand beständigen *o-Cumarsäure* zu gelangen, wurde versucht, den Methylester dieser Säure zu bekommen, jedoch auch ohne Erfolg.

2,5 g Chinocumarin wurden mit 3 g Jodmethyl und 6 g 20 %igem Natriummethylat in eine Röhre eingeschmolzen und 10 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt. Das Chinocumarin wurde nicht angegriffen. Auch ein Höhergehen mit der Temperatur hatte keinen Erfolg.

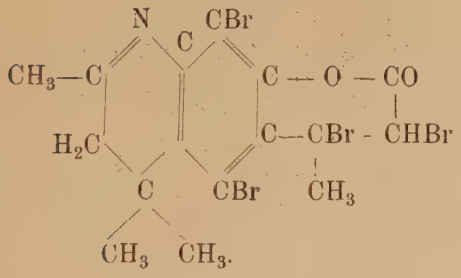
Bromprodukte.

a. Versuch zur Darstellung eines Dibromid.

Um ein Dibromid zu erlangen, in welchem unter Aufhebung der doppelten Bindung in der Cumaringruppe Anlagerung von 2 Bromatome stattfinden sollte, wurde

2,5 g Chinocumarin in viel Chloroform gelöst und hiezu eine Auflösung von 1,6 g Brom in Chloroform zugegeben, indem durch Eis gekühlt wurde. Es bleibt jedoch ein Teil Substanz unangegriffen, während bei einem andern Teil gleichzeitig Substitution eintritt und die weiter unten beschriebenen Tri- und Tetrabromprodukte entstehen.

b. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methylchinocumarintetrabromid.



10 g von obigem Chinocumarin werden in 100 g Chloroform suspendirt, und hiezu eine Auflösung von Brom in Chloroform gegeben, bis keine Entfärbung mehr eintrat. Es wurden hiezu annähernd 20 g Brom (3 Mol. auf 1 Mol. Chinocumarin) verbraucht. Zur Entfernung des überschüssigen Broms sowie des gebildeten Bromwasserstoffs wurde Luft durch die Flüssigkeit gesaugt, worauf man das Chloroform an der Luft verdunsten lässt. Hiebei hinterbleibt eine etwas schmierige Masse, welche man mit absolutem Alkohol anreibt und auf dem Wasserbade zur Trockene eindampft. Zum Schluss wird aus Benzol umkrystallisiert.

Das so erhaltene Tetrabromid ist sehr schwer löslich in Alkohol und Eisessig, leicht löslich in heissem

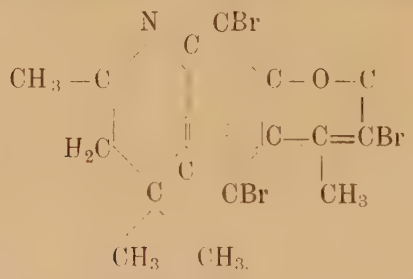
Benzol und Chloroform. Es bildet grüngelbe Nädelchen, welche bei 204° unter Zersetzung schmelzen.

I. 0,2515 g Substanz gaben 0,3090 g CO_5 und 0,0565 g H_2O.

II. 0,1910 g Substanz geben 0,2490 g Ag Br.

Berechnet für $C_{16}H_{15}O_2NBr_4$:	Gefunden:	
	I.	II.
C 33,5 %	33,5 %	—
H 2,6 %	2,5 %	—
Br 55,8 %	—	55,5 %.

c. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methylchinocumarintribromid.



Trägt man obiges Tetrabromid in überschüssige, kochende, 10 %ige alkoholische Kalilauge ein, dampft den Alkohol auf dem Wasserbad grösstenteils ab und fällt nach dem Verdünnen mit Wasser unter Kühlung mit Essigsäure aus, so erhält man das *Tribromid*, welches aus Alkohol umkrystallisiert gelbe Nädelchen darstellt, welche leicht löslich sind in Alkohol und Chloroform, schwer löslich dagegen in Benzol. Schmelzpunkt 191° unter Zersetzung.

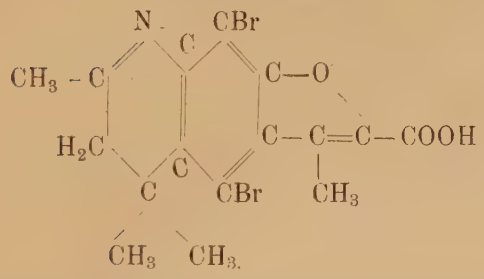
I. 0,1450 g Substanz gaben 0,2104 g CO_2 und 0,0383 g H_2O.

II. 0,1838 g Substanz gaben 0,2084 g Ag Br.

Berechnet für $C_{16}H_{14}O_2NBr_3$:	Gefunden:	
	I.	II.
C 39,03 %	39,2 %	—
H 2,8 %	3,0 %	—
Br 48,8 %	—	48,5 %.

Cumarilsäure und Cumaron.

a. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methyldibrom-chinocumarilsäure.



Das Tribromid oder einfacher das Tetrabromid wird mit überschüssiger 10 %iger alkokolischer Kalilauge eine Stunde, bezw. solange am Rückflusskühler gekocht, bis eine herausgenommene Probe nach dem Verjagen des grössten Teils des Alkohols und nach Verdünnen mit Wasser, mit Essigsäure einen Niederschlag giebt, welcher in kalter Natriumcarbonatlösung vollständig löslich ist. Man destilliert nun den grössten Teil des Alkohols ab, verdünnt mit Wasser und fällt unter Kühlung mit Essigsäure aus.

Zur Reinigung löst man den Niederschlag in möglichst wenig verdünnter Natronlauge und fällt mit concentrierter Natronlauge das *Natriumsalz* aus. Letzteres wird hierauf wieder in Wasser gelöst und mit Essig-

säure unter Kühlung zerlegt. Zum Schluss krystallisiert man aus verdünntem Alkohol um.

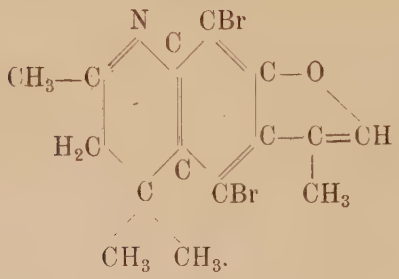
Man erhält so die Cumarilsäure in Form weisser Nädelchen, welche bei 206° unter Zersetzung schmelzen. Der Körper ist leicht löslich in verdünnten Alkalien und Alkalicarbonaten. In concentrierten Laugen ist das Natrium- und Kaliumsalz unlöslich. In concentrierten Säuren löst sich die Cumarilsäure mit blaugrüner Farbe auf. Mit Eisenchlorid entsteht violette Färbung.

I. 0,1405 g Substanz gaben 0,2315 g CO_2 und 0,0495 g H_2O.

II. 0,1480 g Substanz gaben 0,1277 g Ag Br.

Berechnet für $C_{16}H_{15}O_3NBr_2$:		Gefunden: I.	II.
C	44,8 %	44,9 %	—
H	3,5 %	3,9 %	—
Br	37,3 %	—	36,8 %.

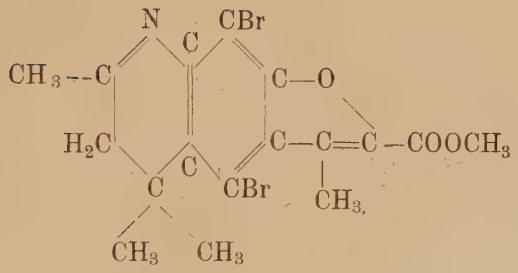
b. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methyldibromchinocumaron.



Erhitzt man obige Cumarilsäure vorsichtig über ihren Schmelzpunkt, so bläht sich die Masse auf und es sublimiert unter Kohlensäureabspaltung das ent-

sprechende Cumaron, eine weissliche Masse, welche an der Luft sofort blau wird. Da jedoch zu gleicher Zeit eine weitergehende Zersetzung dieser Cumarilsäure eintritt, konnte der Körper nur in ganz geringer Menge erhalten und deshalb nicht weiter untersucht werden.

c. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methyldibromchinocumarilsäuremethylester.



Es wurde versucht, die Cumarilsäure durch Einleiten von gasförmiger Salzsäure in die methylalkoholische Lösung der Säure zu verestern, was jedoch nicht gelang. Auch mit concentrierter Schwefelsäure gelangte man nicht zum Ziele.

Es wurde deshalb der Weg über das Silbersalz eingeschlagen; dieses mit Jodmethyl umgesetzt.

2 g Cumarilsäure wurden in Wasser suspendiert und hiezu soviel Natronlauge gegeben, dass eben noch etwas Cumarilsäure ungelöst blieb. Zu der filtrierten Lösung wurde Silbernitrat in geringem Ueberschuss gegeben und das ausgefallene *Silbersalz* auf einem Filter gesammelt. Zur schnellen Reinigung wurde nun der Niederschlag je zweimal nach einander in einem Stöpselglase mit Wasser, Alkohol, Aether angeschüttelt,

wobei man jedesmal nach dem Sammeln auf einem Filter mit der betreffenden Flüssigkeit gut nachwäscht. Man erhielt auf diese Weise das Silbersalz in einem für die Weiterverarbeitung günstigen Zustand.

Das so vorbereitete Silbersalz schüttelt man mit absolutem Aether an und giebt hiezu einen Ueberschuss von Jodmethyl. Schon bei gewöhnlicher Temperatur setzt sich das Silbersalz mit dem Jodmethyl unter Abscheidung von Jodsilber um.

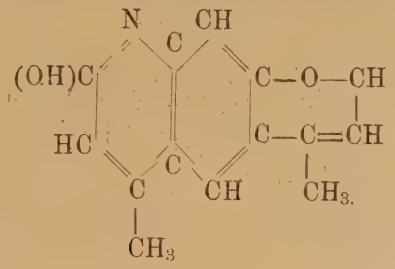
Zum Schluss filtriert man vom Jodsilber ab, destilliert den Aether ab und krystallisiert schliesslich aus verdünntem Alkohol um. Man erhielt auf diese Weise den Ester in Form gelber Krystalle vom Schmelzpunkt 138 °.

Der Körper ist leicht löslich in Alkohol und Aether, unlöslich in Alkalicarbonaten und verdünnten Aetzalkalien. Beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge wird er verseift unter Rückbildung der Cumarilsäure.

0,1608 g Substanz gaben 0,2697 g CO_2 und 0,0595 g H_2O.

Berechnet für $C_{17}H_{17}O_3NBr_2$:	Gefunden:
C 46,05 %	45,8 %
H 3,8 %	4,1 %.

G. Versuch zur Darstellung des 2-Oxy-4-methyl-β-methylchinocumarin.



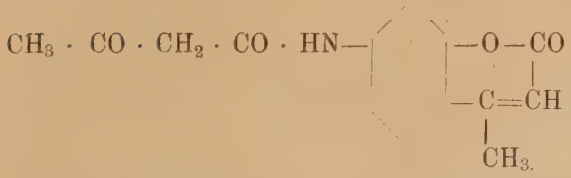
a. aus 4-Methyl-7-oxycarbostyril.

5 g 4-Methyl-7-oxycarbostyril wurden mit 5 g Acetessigäther, 10 g absolutem Alkohol und 10 g 50 %iger alkoholischer Chlorzinklösung 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht.

Hiedurch wurde jedoch das Carbostyril nicht verändert.

b. Aus p-Amido-β-methylcumarin nach Knorr.

β-Methylcumarin-p-acetylacetamid.



2 g Amidocumarin wurden mit 2 g Acetessigäther in eine Röhre eingeschlossen und mehrere Stunden auf 180° bis 200° erhitzt. In der Röhre befinden sich hierauf zwei Körper, von denen der eine als obiges

Amid erkannt wurde. Man nimmt den Röhreninhalt mit warmem Alkohol auf, wobei das Amid ungelöst bleibt, während die nebenbei entstehende β (β-Methylcumarin-p-amido) crotonsäure (s. unten) in Lösung geht.

Das β-Methylcumarin-p-acetylacetamid stellt ein gelbes krystallinisches Pulver dar, welches in fast allen Lösungsmitteln unlöslich ist und nur durch mehrmaliges Auskochen mit Alkohol gereinigt werden konnte. Schmelzpunkt 282 °.

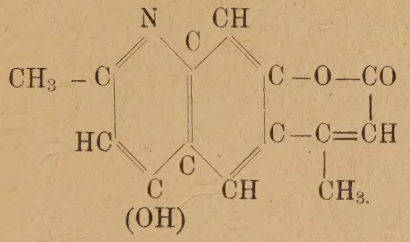
0,1045 g Substanz gaben 0,2495 g CO_2 und 0,0530 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_4N$:	Gefunden:
C 64,6 %	65,0 %
H 5,4 %	5,5 %.

Es wurde nun versucht, nach der Methode von Knorr obigen Körper zu einem Chinolinderivat weiter zu condensieren, indem man den Körper einige Zeit mit concentrierter Schwefelsäure erwärmte; hiedurch wird der Körper in seine Componenten gespalten.

Ein Versuch, durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischer Chlorzinklösung die Condensation zu bewerkstelligen, führte ebenfalls zu einem negativen Resultat.

H. Versuch zur Darstellung des 2 Methyl-4-Oxy-β-methylchinocumarin.



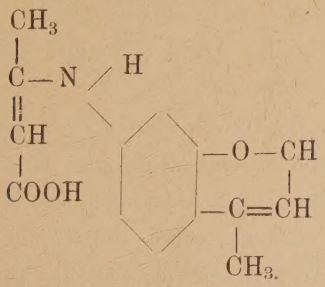
a. Aus 4-7-Dioxychinaldin.

5 g 4-7-Dioxychinaldin wurden mit 5 g Acetessigäther, 10 g absolutem Alkohol und 10 g 50 %iger alkoholischer Chlorzinklösung 10 Stunden am Rückflusskühler gekocht.

Das 4-7-Dioxychinaldin wurde hiebei jedoch nicht verändert und fiel beim Eingiessen der Reaktionsmasse in Wasser unverändert wieder aus.

b. Aus p-Amido-β-methylcumarin nach Conrad und Limpach.

β *(β-Methylcumarin-p-amido)crotonsäure.*



p-Amido-β-methylcumarin und Acetessigäther wirken bei gewöhnlicher sowie bei Wasserbadtemperatur nicht

auf einander ein. Erhitzt man jedoch das Amidocumarin mit etwas mehr als ein Molekül Acetessigäther einige Zeit zum Kochen, so wird Wasser abgeschieden und es entsteht der β (β-Methylcumarin-p-amido) crotonsäureester, welcher jedoch sofort unter Bildung der freien Säure verseift wird. Derselbe Körper entsteht neben dem β-Methylcumarin-p-acetylacetamid beim Erhitzen von Amidocumarin und Acetessigäther im eingeschmolzenen Rohr.

Zur Reinigung wird der Körper aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert und stellt dann weisse Krystalle dar vom Schmelzpunkt 184°, Von verdünnten Säuren wird er in seine Componenten gespalten; in verdünnten Alkalien und Alkalicarbonaten ist er leicht löslich und wird aus diesen Lösungen durch Essigsäure wieder gefällt.

0,1235 g Substanz gaben 0,2920 g CO_2 und 0,0595 g H_2O.

Berechnet für $C_{14}H_{14}O_4N$:	Gefunden:
C 64,6 %	64,5 %
H 5,38 %	5,35 %.

Es wurde nun versucht diesen Körper nach der Methode von Conrad und Limpach zu einem Chinolinderivat weiter zu condensieren, indem er rasch auf 250° erhitzt wurde. Hiedurch wurde jedoch keine Condensation erreicht. Geht man mit der Temperatur höher, so tritt Verkohlung ein.

Der Vollständigkeit halber wurde noch versucht, obigen Körper durch mehrstündiges Kochen mit alkoholischer Chlorzinklösung, sowie durch Erwärmen und Stehenlassen mit concentrierter Schwefelsäure weiter zu condensieren. Jedoch wurde auch hiedurch keine weitere Condensation erzielt.

Inhalt.

Seite

Einleitung 7

Theoretischer Teil 11

I.

Reaktion von Metaamidophenol mit Acetessigäther. Amidophenol als Phenol 12

II.

Reaktionen von Metaamidophenol mit Acetessigäther. Amidophenol als Anilin 19

III.

Reaktion von Metaamidophenol mit Acetessigäther. Amidophenol als Phenol und Anilin zu gleicher Zeit 35

Experimenteller Teil 47

A. Condensationen 47

B. p-Amido-β-methylcumarin 49

Ueberführung in β-Methylumbelliferon 50

Cumarin- urd o-Cumarsäure 51

Methylierungsprodukte 52

a. Jodid des β-Methylcumarin-p-trimethylammoniumhydroxyd 52

b. p-Dimethylamido-β-methylcumarin 53

c. p-Monomethylamido-β-methylcumarin und dessen Nitrosoderivat 54

Acetylierungs- und Benzoylierungsprodukt . . . 57

Acetyl-p-amido-β-methylcumarin 57

Benzoyl-p-amido-β-methylcumarin 58

C. 4-Methyl-7-oxycarbostyril 59

Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther nach Knorr 61

Acetylacet-metoxyanilid 61

Seite

4-Methyl-7-acetyloxycarbostyril 63
4-Methyl-7-benzoyloxycarbostyril 64
D. 4-7-Dioxychinaldin 65
Condensation von Metaamidophenol und Acetessigäther nach Conrad und Limpach . . 65
β-Metoxyphenylamidocrotonsäureester 65
4- 7-Dioxychinaldin 66
4- 7-Diacetyloxychinaldin 67
E. 4-Dimethyl-7-oxychinaldin 68
Condensation von Metaamidophenol u. Mesityloxyd 68
F. 2-4-4-Trimethyldihydro-β-methylchinocumarin 70
Cumarin- und o-Cumarsäure 72
Bromprodukte 72
Versuch zur Darstellung eines Dibromids . . . 72
Tetrabromid 73
Tribromid 74
Cumarilsäure und Cumaron 75
Cumarilsäuremethylester 77
G. Versuch zur Darstellung des 2-Oxy-4-methyl-β-methylchinocumarin 79
β-Methylcumarin-p-acetylacetamid 79
H. Versuch zur Darstellung des 2-Methyl-4-oxy-β-methylchinocumarin 81
β (β-Methylcumarin-p-amido) crotonsäure . . . 81